med 162

Aus der chirurgischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. L. Zukschwerdt

Der Rundherd in der Lunge

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Gerwin Grubel
aus Lübeck

Hamburg 1961

Aus der chirurgischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. L. Zukschwerdt

Der Rundherd in der Lunge

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Gerwin Grubel
aus Lübeck

Hamburg 1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am 3.7.1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Dekan : Professor Dr. Prévôt
Referent : Professor Dr. Stelzner
Korreferent : Professor Dr. Zukschwerdt

Inhalt

Seite

A) Einleitung

1. Begriffsbestimmung 1
2. Diagnose und Differentialdiagnose 3
3. Morphologie der Rundherde 1o

B) Hauptteil

I. Gesamtrundherde

1. Untersuchungsmethodik 12
2. Aufschlüsselung der 273 Rundherde 13

II. Die malignen Rundherde

1. Carcinome
   a) Gesamtübersicht 17
   b) Histologie und Malignitäts-unterschiede 25
   c) Besonderheiten der Rundkrebse 35
2. nicht carcinomatöse, maligne Rundherde 4o

III. Die benignen Rundherde

1. Granulome 42
2. benigne Tumoren 43

C) Schluß

Zusammenfassung und Schlußfolgerungen 45

D) Anhang

A) Einleitung

Der Rundherd in der Lunge wurde in der thoraxchirurgischen und röntgenologischen Literatur erst in steigendem Maße erwähnt, seit die Probethorakotomie ihren Schrecken als gefahrvoller und besonders risikobeladener Eingriff allmählich verlor und gleichzeitig die verfeinerte Röntgenologie zu einem immer wertvolleren Hilfsmittel der Diagnostik wurde.

Zahlreiche synonyme Bezeichnungen sind auf das im Prinzip gleiche Bild angewandt worden: Rundschatten, dem zuweilen das Wort "solitär" hinzugefügt wird (Löhr,52; Weicksel, 83),"rounded intrapulmonary tumor"(Kerley, 48); Santy und Mitarbeiter (69) sprechen von"opacités arrondies du poumon", Mannes (54) von Rundinfiltraten. Besonders reich an Arbeiten über dieses Thema ist das amerikanische Schrifttum. Man findet dort in erster Linie den Begriff "coin lesion" = münzenförmiger Herd (French, 29; Higginson, 38; Trimble, 78 und viele andere). Zweifellos trifft diese Bezeichnung jedoch das Wesen des Herdes als sphärisches Gebilde nicht ganz richtig, weshalb neuere Autoren auch Begriffe wie "solitary tumors of the lung" (Davis, 23), "circumscribed pulmonary lesion" (Hodgson, 41), "solitary pulmonary nodule" (Davis, 24; O'Keefe, 47), "rounded intrathoracic lesion" (Springer, 72), "solitary mass" (Good et al.,33) vorziehen.

Ein Vergleich der zahlreich erschienenen Arbeiten und Statistiken wird naturgemäß erheblich erschwert, wenn nicht unmöglich gemacht durch die reichhaltige Möglichkeit der Anwendung und Auslegung aller genannten Begriffe.

So fordert z.B. Higginson (38) eine scharfe Trennung zwischen den Begriffen "solitary lesion" und "coin lesion" und rechnet unter die letztere Gruppe nur die Fälle von Rundherden "... which will cause trouble if left alone!" Davis (23) erfaßt in seiner ersten Statistik nur Fälle, die intrapulmonal gelegen und allseitig von belüftetem Lungengewebe umgeben sind. Die gleiche Einschränkung finden wir bei Hodgson (41) und Trimble (78). In seiner zweiten, größeren Statistik berücksichtigt Davis (24) dagegen auch Herde, die optisch mit dem Mediastinum, dem Zwerchfell oder der Brustwand verschmelzen, wohingegen er Tumoren mit einem Durchmesser von 6 und mehr cm unberücksichtigt läßt. French (29) und Trimble (78) beziehen ihre Untersuchungen nur auf Rundherde von weniger als 5 cm Größe. Weicksel (83) schreibt, Rundherde seien gewöhnlich 2 - 3 cm groß; Löhr und Soder (52) u.a. erfassen Herde von Kopf- bis Kirschgröße.
Auch hinsichtlich der geforderten Homogenität oder der Schattendichte des Herdes finden sich bisweilen sehr unterschiedliche Auffassungen. So werden etwa Herde mit den Zeichen einer Verkalkung oder Kavernenbildung ausgeschlossen (Comstock , 22; Davis , 23; Hodgson , 41 u.a.).
Wense (85) berichtet nur über Rundherde bei Patienten jenseits des 40. Lebensjahres, zudem bezieht sich seine Arbeit nicht auf Patienten mit Tb-positiven Sputumbefund, ebenso nicht auf zentral zerfallene Herde.

In unseren eigenen Untersuchungen haben wir als Rundherde alle mehr oder weniger dichten Verschattungen bezeichnet, die intrathorakal oder intrapulmonal gelegen sind und sich gegenüber dem gesunden Lungengewebe durch einen relativ scharfen, runden, ovalen oder auch leicht gelappten Rand abgrenzen. Dabei unterwarfen wir die Größe und Schattendichte dieser Herde keinerlei Beschränkungen.

Ein besonderes Charakteristikum des Rundherdes ist seine Symptomarmut oder gar seine Symptomlosigkeit. So ist es

nicht verwunderlich, daß die meisten Autoren ihr Untersuchungsmaterial aus Zufallsbefunden bezogen (22, 24, 26, 29,52, 85 u.a.). Daß es sich bei diesen Zufallsbefunden keineswegs nur um völlig beschwerdelose Patienten handelt, konnte Wense (85) zeigen, der bei genauerer Befragung in 26 % seiner Fälle doch Symptome im Sinne von Reizhusten oder gar Hämoptysen fand.
Auf der anderen Seite wird von einigen Autoren schon in der Definition des Rundherdes die Symptomlosigkeit gefordert (Löhr, 52; Trimble, 78 u.a.). Hinzu kommt, daß entsprechend der sehr unterschiedlichen anatomischen Struktur dieser Herde auch die sogenannte stumme Phase naturgemäß in weiten Grenzen schwanken muß, und daß die malignen Tumoren eher Beschwerden verursachen werden als die benignen.
Es erscheint uns daher äußerst problematisch, von einer "Anamnesedauer des Rundherdes"zu sprechen, sofern man sich dabei nicht nur auf die Beobachtungszeit beschränkt. Wir haben daher bei unseren Untersuchungen bewußt darauf verzichtet, bei jedem Rundherd eine genaue Anamnesezeit zu suchen. Lediglich bei den Carcinomen erschien uns dieser Faktor - wie wir später sehen werden - für die Beurteilung ihrer individuellen Malignität von hervorragender Bedeutung zu sein.

Zur Diagnose und Differentialdiagnose der Rundherde

Jeder neu entdeckte Rundherd stellt den Untersucher sogleich vor die einzig bedeutsame Frage: Malignom oder Benignom. Das Unvermögen, in dieser Frage generell zu einer endgültigen Entscheidung zu kommen, hat die meisten Untersucher veranlaßt, die sofortige Thorakotomie zu fordern (10, 16, 17, 23, 24, 38, 72, 78).

Andererseits ist eine Reihe von röntgenologischen Merkmalen, die zunächst geeignet erschienen, in dieser elementaren Frage weiterzuhelfen, immer wieder Gegenstand ausgedehnter Diskussionen geworden. Dabei wäre es nur von Bedeutung, wenn es gelänge, sichere Zeichen für die Gutartigkeit des Rundherdes zu finden, da nur in diesem Falle eine konservative Behandlung an Stelle der sonst dringend erforderlichen Probethorakotomie gerechtfertigt wäre.
Im wesentlichen handelt es sich dabei um folgende Zeichen:

1. Größe,
2. Randschärfe,
3. Schattendichte,
4. Verkalkung,
5. Kavernisierung,
6. Satellitenknoten,
7. Wachstum,
8. Lokalisation.

Der Faktor Größe wird vielfach besonders im angelsächsischen Schrifttum in die Begriffsbestimmung mit einbezogen und fällt somit für die Beurteilung, ob es sich um einen gutartigen oder bösartigen Prozess handelt, fort.
Nach Vivas und Crabtree (88) sollten alle Herde von über 3 cm Größe als bösartig angesehen werden. Brunner(2o) ist der Meinung, daß auch in den Fällen, in denen die tuberkulöse Genese des Rundherdes gesichert erscheint, bei Käseherden von über 2 cm Größe die Resektion angezeigt ist. Die Ansicht, daß es sich bei kleineren Rundherden mit großer Wahrscheinlichkeit um gutartige Prozesse handelt, fand sich in der uns zugänglichen Literatur jedoch nicht.

Auch die Randschärfe wird im allgemeinen in die Definition einbezogen (23, 24, 41, 78). Gerade diese Tatsache beweist schon, wie trügerisch eine scharfe Kontur ist, fehlt es in der Literatur doch nicht an zahlreichen Berichten über periphere Carcinome, die sich im Röntgen-

bild durch eine absolut scharfe Begrenzung auszeichneten, und die gerade dadurch den Röntgenologen nicht sofort an ein Malignom denken ließen. Man wird annehmen müssen, daß die Randunschärfe beim Lungencarcinom erst durch sekundäre Atelektasen bedingt wird.
1948 beobachteten Rigler und Heitzman (64) erstmals einen Nabel im Rand eines Rundherdes, der sich später als Bronchialcarcinom erwies. Rigler untersuchte daraufhin rückwirkend die Tomogramme von 132 Rundherden, wobei er in 25 Fällen eindeutig eine derartige Nabelbildung ("notch sign") nachweisen konnte. Bei diesem Zeichen handelt es sich um eine im Tomogramm sichtbare, umschriebene, konkave Eindellung im scharf begrenzten Rand des Rundherdes. Von den 25 Fällen waren 18 bösartig. Rigler kommt zu dem Schluß, daß die Nabelbildung bei Herden über 5 cm Durchmesser als hohes Zeichen für Malignität zu werten sei. Bei kleineren Herden erscheint dieser Befund nicht so eindeutig. Es ist jedoch bekannt, daß auch bei gutartigen Tumoren durch Einziehung der Pleura derartige Nabelbildungen auftreten können. Eine therapeutische Bedeutung wird man diesem Befund daher nicht beimessen können.

Die Möglichkeit, aus der Schattendichte differenziertere diagnostische Schlüsse zu ziehen, hat vor allem zwei Autoren (Davis und Mitarbeiter, 24, sowie Vivas und Crabtree, 88) dazu veranlaßt, Untersuchungen in diese Richtung anzustellen. Ihre Meinungen lassen sich folgendermaßen wiedergeben:

Davis:

1. Schatten von weniger als 2 cm Durchmesser und großer Dichte deuten auf Granulome;
2. Schatten von weniger als 2 cm Durchmesser und geringerer Dichte deuten auf Granulome oder Carcinome;
3. Schatten von über 2 cm Durchmesser und großer Dichte deuten auf Granulome oder Carcinome;
4. Schatten von über 2 cm Durchmesser und geringerer Dichte deuten auf Carcinome.

Vivas:

1. Stark schattendichte Herde sind weniger wahrscheinlich maligne;
2. Kleine und mittlere Herde mittlerer Schattendichte sollten sorgfältig untersucht werden;
3. Kleine und mittlere Herde geringer Schattendichte sollten als maligne angesehen werden;
4. Alle Herde über 3 cm Durchmesser sollten als maligne angesehen werden.

Obzwar es schwierig erscheint, diese beiden Meinungen noch weiter zusammenzufassen, zeigen sie doch folgende gemeinsame Resultate:

1. kleine, schattendichte Herde sind wahrscheinlich nicht maligne;
2. große, schattendichte Herde sind wahrscheinlich maligne;
3. bei allen übrigen Herden besteht zumindest in hohem Maße die Möglichkeit eines malignen Prozesses.

Man wird jedoch eine derartige nur von subjektiven Momenten abhängige Differenzierung nicht befürworten können.

Zur Frage der Verkalkung fehlt es im Schrifttum nicht an besonders zahlreichen Äußerungen, und es zeichnet sich dabei eine bemerkenswerte Diskrepanz der Meinungen ab. Abeles und Chaves (1), Wense (85) sowie Rigler und Heitzman (64) werten Zeichen der Verkalkung als sicheres, bisweilen einziges Kriterium der Gutartigkeit. Andere Autoren (41 u.a.) empfehlen aus gleichem Grunde die sofortige Resektion aller Herde ohne Kalknachweis. Demgegenüber betonen Trimble (78), Hartmann (35) und andere (17, 29), daß auch in bösartigen Tumoren kalkdichte Verschattungen auftreten können, etwa in Carcinomen, in Adenomen und besonders auch im Falle gemeinsamen Vorkommens von Carcinom und verkalktem Tuberkulom. Auch wir sahen bei unseren Fällen diese Coincidenz von Krebs und verkalkter Tuberkulose.

Weicksel (83) schreibt in seiner Arbeit: "Rundherde

zeigen zumeist einen zentralen Kalkherd." French und Mitarbeiter (29) schließlich sehen in den Zeichen einer Verkalkung die Indikation zur sofortigen Operation wegen der Gefahr des ungünstigen Fortschreitens, Kavernisierung, Streuung, Blutung und der Möglichkeit der Malignität.

Zwei Veröffentlichungen scheinen in diesem Zusammenhang von besonderem Wert zu sein: die Arbeit von Davis und Mitarbeitern (24) und die von O'Keefe und Mitarbeitern(47).

Davis befragte 328 Mitglieder der Amerikanischen Medizinischen Gesellschaft gezielt nach ihrer Meinung über die Bedeutung von Kalkschatten in Rundherden. Dabei ergab sich, daß nur 35 % der Befragten selbst schon Fälle von Kalk in malignen Tumoren gesehen hatten. 76 % erachteten den Nachweis von Verkalkung als ein verläßliches Zeichen für Gutartigkeit, und etwa 5o % der Befragten war der Auffassung, daß man auch Rundherde mit positivem Kalknachweis resezieren sollte.
Davis kommt zu dem Schluß, daß minimale Verkalkungen innerhalb eines Rundherdes nicht die Annahme seiner Gutartigkeit rechtfertigen. Andere Kalkschatten wie ein großer, zentraler Kalkkern, diffuse Kalktüpfelung, ein innerer oder äußerer Kalkring oder totale Verkalkung erlauben jedoch weitere Beobachtungen.

O'Keefe, Good und McDonald untersuchten auf röntgenologischem Wege unter Zuhilfenahme der Tomographie 2o7 Operationspräparate von Rundherden und kamen dabei zu folgendem Ergebnis:

49,6 % der gutartigen Herde und
13,9 % der bösartigen Herde zeigten Verkalkungen.

Sie unterschieden dabei 4 Typen von Verkalkungen:

1. central calcification
2. punctated type
3. laminated type
4. popcorn type (popcorn = Röstmais)

Nur jene Herde können nach ihrer Ansicht als sicher gutartig angesehen werden, in denen sich eine der beiden letzten Verkalkungsarten klar demonstrieren läßt.

Unsere eigenen Untersuchungen scheinen die Annahme zu rechtfertigen, daß es sich bei verkalkten Herden meist um gutartige Prozesse handelt und daß Verkalkungszonen in Malignomen als Raritäten zu werten sind.

Kavernenbildungen werden teilweise aus dem Rahmen der Statistiken ausgeschlossen. Diese Maßnahme scheint generell jedoch nicht berechtigt, sind doch schon als Rundherd imponierende Käseherde beobachtet worden, die nach 7 oder gar nach 1o Jahren (Brunner, 19; Weingärtner, 84) plötzlich einschmolzen und Kavernenbildung zeigten. Daß auch bösartige Tumoren sekundär einschmelzen können, wurde wiederholt beschrieben. Rigler und Heitzman (64) erheben nach ihren Untersuchungsbefunden sogar die Forderung, alle Abszesse ohne klare Anamnese bei männlichen Patienten über 5o Jahren als Krebse zu betrachten. Auch wir sahen in unserem Untersuchungsmaterial Krebsbildungen, die nach Abhusten des nekrotischen Inhalts abszessähnliche Bilder boten. In zwei weiteren Fällen fand sich der Rundkrebs im Bereich einer alten Kaverne.

Kleinere Satellitenknoten werden lediglich von Davis und Mitarbeitern (23) erwähnt und als einigermaßen sichere Zeichen für Gutartigkeit gedeutet.
Bei der Betrachtung unserer Befunde konnten wir Satellitenknoten ebenfalls nur bei Tuberkulomen finden. Auch multiple, größere, runde Verschattungen eines Lungenflügels erwiesen sich stets als Tuberkulome. Größere Metastasen traten eigentlich immer isoliert auf; nur in wenigen Fällen, wo eine lymphangitische Metastasierung beider Lungen bestand, sahen wir diese kleinsten Rundherde in der Vielzahl.

Der sichere Nachweis einer Größenzunahme des Rundherdes verlangt eine sorgfältige, mehrmalige Kontrolle. Schon aus diesem Grunde verzichtete eine große Zahl von Autoren, die in Anbetracht der hohen Malignitätsquote ihrer Fälle unverzüglich die Thorakotomie ausführten, auf eine Stellungnahme zu dieser Frage.

Als ein besonders sicheres Zeichen für die Bösartigkeit des Prozesses und somit als sofortige Operationsindikation werten Hodgson (41), Wense (85) u.a. die Größenzunahme.
Auch in der Hamburger Universitätsklinik zählt die Größenzunahme neben der Einschmelzung, der Blutung in den Bronchus, der positiven Sputumbefunde und der Senkungserhöhung zu den Aktivitätszeichen, die eine absolute Operationsindikation darstellen.
Es besteht jedoch kein Zweifel darüber, daß auch gutartige Rundherde ein deutliches Wachstum zeigen können, und nur in seltenen Fällen zeigen solche Herde auch einmal eine Rückbildungstendenz.

In der Grundfrage : Gutartigkeit oder Bösartigkeit vermag schließlich auch die Lokalisation des Rundherdes nicht weiterzuhelfen.
Daß sich etwa die Tuberkulome vorwiegend in den Oberfeldern finden, verliert durch das ubiquitäre Vorkommen der Rundkrebse an Bedeutung.

Neben diesen röntgenologischen Kriterien treten alle weiteren diagnostischen Maßnahmen in den Hintergrund. Zwar läßt sich in Einzelfällen der Verdacht auf einen malignen Prozeß durch die Bronchographie erhärten, der Beweis der Gutartigkeit gelingt jedoch nicht. Das gleiche gilt für die Bronchoskopie und für die Hauttests, an denen z.B. French und Mitarbeiter (29) bei ihren Fällen noch festhielten.
Weicksel (83) rät, in zweifelhaften Fällen eine Probepunktion vorzunehmen, sofern nicht sofort andere operative Maßnahmen indiziert sind. Auch Hornykiewytsch und Lorenz (43) führten mit Erfolg derartige Punktionen aus. Bei dem heutigen Stand der Operationstechnik muß es jedoch als zweifelhaft gelten, ob ein derartiges blindes Vorgehen gefahrloser ist als die Probethorakotomie. Angiopneumographische Studien, die Santy und Mitarbeiter (69) 1953 veröffentlichten, vermochten schließlich auch nicht, entscheidende Fortschritte in der Diagnostik des

Rundherdes zu bringen. Wenngleich der Abbruch eines arteriellen Astes auch auf ein infiltrierendes Wachstum hindeutet, während gutartige Tumoren das Gefäßnetz in der Regel nur verdrängen oder allenfalls stenosieren, kennt man jedoch auch die Eigenschaft des Krebses, bisweilen erst sehr spät in die Gefäßbahn einzubrechen, so daß das Fehlen von Gefäßveränderungen in der Umgebung eines Rundherdes dessen Bösartigkeit nicht ausschließt.

Die hier wiedergegebene Diskussion offenbart, daß es - wenn man von den doch sehr unsicheren Zeichen wie Verkalkung oder Satellitenknoten absieht - zur Zeit noch kein sicheres klinisches oder röntgenologisches Merkmal gibt, das auch nur in Einzelfällen als hinreichend verläßliches Zeichen der Gutartigkeit zu werten wäre. Wir schließen uns daher der Mehrzahl der Autoren an, die in der Probethorakotomie die einzig erfolgversprechende diagnostische und therapeutische Maßnahme sehen.

Die Morphologie der Rundherde

Die gefahrvolle Tendenz, Rundherde mit Tuberkulomen zu identifizieren, gehört der Vergangenheit an, nachdem pathologisch-anatomische Untersuchungen in den letzten Jahren gezeigt haben, daß neben den Carcinomen noch eine Unzahl weiterer morphologischer Gebilde als Rundherde imponieren können. Ravelli (62) gibt nach Weicksel nicht weniger als 72 ätiologische Momente an.
Am übersichtlichsten erscheint uns die Einteilung von Löhr und Soder (52), die 3o mögliche Ursachen in 6 verschiedene Gruppen einteilen:

1. Geschwülste von der Lunge ausgehend oder in der Lunge liegend,
2. dystopische Organe in oder an der Lunge,
3. Cysten in oder an der Lunge,
4. durch Infektionskrankheiten bedingte Herde,
5. von der Thoraxwand und Pleura ausgehende Gebilde,
6. vom Mediastinum ausgehende Gebilde.

Für praktische Belange ist es jedoch vordringlicher, die Rundherde zunächst lediglich in Malignome und Benignome einzuteilen, wobei in der Gruppe der Malignome neben den primären Carcinomen und Sarkomen auch metastatische Tumoren enthalten sind.
Bei der Durchsicht der Literatur fanden sich im einzelnen folgende Malignitätsquoten, wobei vor allem größere Statistiken berücksichtigt wurden:

O'Brien et al. (18)	43,0 %
Davis et al. aus der Literatur (24)	36,7 %
Davis nach eigenen Untersuchungen	47,0 %
Editorial (26)	38 %
French et al. aus der engl. Lit.(29)	ca.34 %
Good et al. (33)	35 %
Irmer und Mohr (46)	67,8 %
Linder aus der Literatur (51)	31,9 %
Linder nach eigenen Untersuchungen	42,3 %
Rigler und Heitzman (64)	64 %
Tuttle et al. (79)	35,8 %
Wense (85)	55 %
im Durchschnitt	44,2 %
unsere eigenen Untersuchungen ergaben	51,3 %

Eigene Untersuchungen

Methodik

Unserer eigenen Arbeit liegen aus den Jahren 1951 bis 1958 1700 Lungenresektionen zu Grunde, die in der Hamburger Universitätsklinik ausgeführt wurden.
Bei der Durchsicht der präoperativen Röntgenbilder dieser 1700 Patienten fanden wir 273 Rundherde. Sodann wurden die Krankengeschichten der 273 Rundherdträger durchgesehen, wobei wir neben dem Patientenalter und der Art des operativen Eingriffs besonderen Wert auf die histologische Diagnose des Operationspräparates legten. Bei den Krebsträgern versuchten wir darüber hinaus, eine möglichst genaue Angabe über die Anamnesedauer zu erhalten. Unvollständige oder fehlende histologische Befunde wurden aus den Unterlagen des pathologischen Instituts der Universität ergänzt.
Schließlich ermittelten wir zum einen aus den Krankenblättern, zum anderen durch gezielte schriftliche Fragen an die Patienten selbst oder an deren Angehörige - in einigen Fällen auch durch persönliche Besuche - das postoperative Ergehen und die Überlebenszeit der resezierten Krebsträger.

Für die Anleitung und Unterstützung bei der Auswahl des Materials aus den Röntgenbildern, sowie bei der Durchsicht der Krankenblätter bin ich Herrn Professor Dr. Stelzner und Herrn Dr. Stürtzbecher sehr dankbar.

Die gewonnenen Ergebnisse wurden unter bestimmten Fragestellungen aufgeschlüsselt und bearbeitet. Das Schwergewicht unserer Untersuchungen lag dabei ganz auf den Rundkrebsen, für die wir neue Kriterien ihrer spezifischen Malignität zu gewinnen suchten. Dort, wo sich auffallende Befunde ergaben, testeten wir diese nach den Gesetzen und Formeln der mathematischen Statistik durch, um die Allgemeingültigkeit und Vergleichbarkeit dieser Befunde zu gewährleisten.

Herrn Dr. Uhlmann vom Institut für mathematische Statistik und Versicherungsmathematik der Universität bin ich für die Beratung und Hilfe bei der Errechnung der statistischen Signifikanzen dankbar.

Aufschlüsselung der 273 Rundherde

Im einzelnen lagen den von uns gefundenen Rundherden folgende morphologische Gebilde zugrunde:

Carcinome	129 = 47,2 %	
Adenome	4 = 1,5 %	
Sarkome	3 = 1,1 %	51,3 %
Metastasen	1 = 0,4 %	
sonstige mal. Tumoren	3 = 1,1 %	
(1 Fibromyxoepitheliom		
(1 Schilddrüsentumor		
(1"brauner Tumor" der Rippe		
Tuberkulosen	88 = 32,2 %	
unspez. Granulome	10 = 3,7 %	
Neurinome	14 = 5,1 %	
Chondrome	6 = 2,2 %	
Zysten	8 = 2,9 %	48,7 %
Abszesse	3 = 1,1 %	
Fibrome	2 = 0,7 %	
Echinokokkus	1 = 0,4 %	
Pilzerkrankung	1 = 0,4 %	
	273 = 100 %	

In über der Hälfte der Fälle waren es nach unserem Material bösartige Tumoren, die das Bild des Rundherdes hervorriefen. Und unter diesen bildeten die Carcinome mit 47,2 % bei weitem die größte Gruppe, der nur etwa 37 % entzündliche Rundherde gegenüberstehen. Mit diesem Zahlenverhältnis stellt sich unsere Arbeit in einen gewissen Gegensatz zu allen uns bekannten größeren Statistiken, in denen die Gruppe der spezifischen und unspezifischen Granulome zahlenmäßig die Carcinome deutlich überwiegen. Gegenüber diesen beiden Gruppen verlieren alle anderen Rundherde stark an Bedeutung, was durchaus den Ergebnissen bekannter Untersuchungen entspricht.

Die Adenome zählten wir zu den Malignomen, da sich nach den histologischen Befunden in 3 der 4 Fälle bereits deutliche Zeichen der malignen Entartung zeigten.

Auf die einzelnen Gruppen und ihre Bedeutung soll später eingegangen werden.

Wie die Abbildung 1 zeigt, treten die meisten Rundherde im 6. Lebensjahrzehnt auf. Auffallend war hierbei das zahlenmäßige Überwiegen der Frauen in den ersten 4 Lebensjahrzehnten. Insgesamt beteiligten sich die Frauen an unserem Krankengut mit 29,7 %.

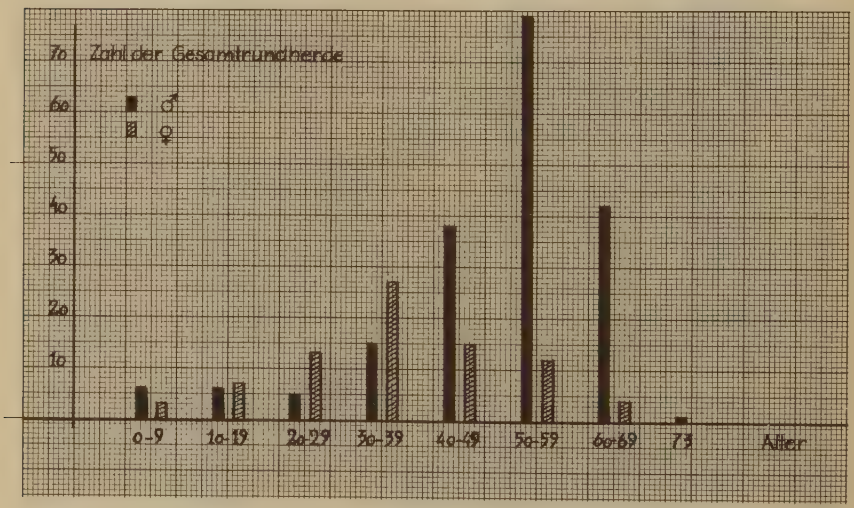

Abb. 1

Der prozentuale Anteil der bösartigen Tumoren steigt naturgemäß mit wachsendem Lebensalter. In unserem Material zeigte sich dieser Befund noch eindringlicher, als es etwa Davis und Mitarbeiter (24) oder Good und Mitarbeiter (33) bei ihren Untersuchungen fanden.

Die nachfolgende Aufstellung zeigt die angegebenen Werte beider Autoren im Vergleich mit unseren Ergebnissen:

	Prozentualer Anteil der Malignome bei Davis	bei Good	eigene Befunde	
Im 3. Jahrzehnt	8 %		5,5 %	
im 4. Jahrzehnt	31 %	25 %	12 %	
im 5. Jahrzehnt	43 %	27 %	41,5 %	
im 6. Jahrzehnt	58 %	40 %	75 %	
im 7. Jahrzehnt	56 %	54 %	89 %	
im 8. Jahrzehnt	87 %		100 %	(nur 1 Fall)

Es war nun einmal interessant, die Malignome den Tuberkulosen als der wichtigsten und größten Gruppe der Benignome gegenüberzustellen. Das Ergebnis geben die Abbildungen 2 und 3 wieder.

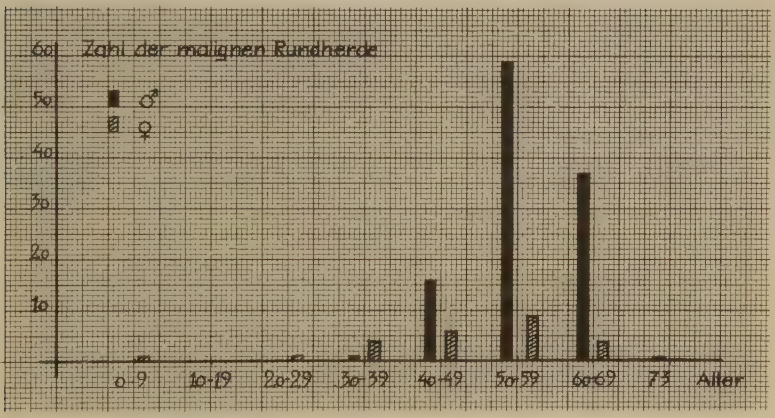

Abb. 2

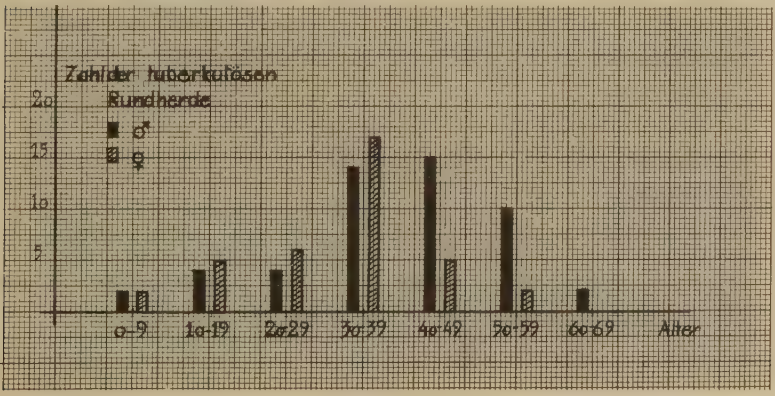

Abb. 3

Danach sahen wir 7 Malignome bei Patienten unter 4o Jahren. Auffallenderweise handelte es sich dabei um 6 Frauen (4 Carcinome und 2 Sarkome). Der jüngste männliche Krebsträger war ein 3o-jähriger Mann, der 6 Jahre hindurch wegen einer offenen Tuberkulose behandelt wurde und unter der Diagnose Tuberkulom zur Operation kam. Davis und Mitarbeiter weisen darauf hin, daß nach ihren Ergebnissen jeder 5. Patient noch nicht das sogenannte Krebsalter von 45 Jahren erreicht hatte. Nach unseren Befunden müssen wir jedoch annehmen, daß primäre Rundkrebse bei Patienten unter 4o Jahren als Rarität zu werten sind.
Bei den tuberkulösen Rundherden zeigt sich in den ersten 4 Lebensjahrzehnten wiederum das leichte zahlenmäßige Überwiegen der Frauen, deren Kurve schon im 5. Jahrzehnt wieder steil abfällt. Der prozentuale Anteil der Frauen betrug bei den tuberkulösen Rundherden 42 %, während er sich bei den Malignomen auf 17,9 % belief.

Das Auffallende bei der Gegenüberstellung von Tuberkulosen und Malignomen wird jedoch noch deutlicher in der folgenden Abbildung 4 veranschaulicht.
Hier sind die Zahlen der gutartigen und bösartigen Rundherde - zur besseren Übersicht in 5-Jahres-Gruppen eingeteilt - in Form einer Kurve zusammengestellt.
Während die bösartigen Tumoren ihr scharf konfiguriertes Maximum in der 2. Hälfte des 6. Lebensjahrzehntes zeitigen, erreichen die tuberkulösen Rundherde ihren Gipfel bereits in der ersten Hälfte des 4. Lebensjahrzehntes. Zwischen den beiden Gipfeln liegen also volle zwei Jahrzehnte.
Diese Befunde sind statistisch signifikant und dürften daher u.E. die Differentialdiagnose der Rundherde nicht unwesentlich erleichtern.
Nur etwa jeder 11. Patient unter 4o Jahren hatte einen bösartigen Herd. Daraus ergibt sich eine Sicherheitswahrscheinlichkeit von über 95 % für die gutartige Genese der Rundherde in diesen Altersklassen.

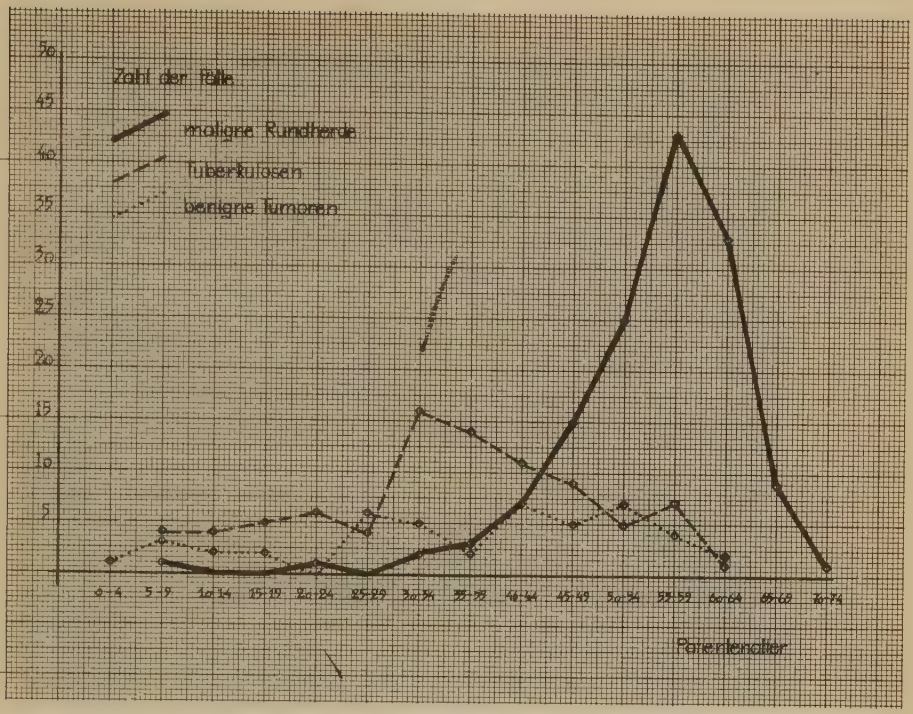

Abb. 4

Die malignen Rundherde

1. Carcinome

Unter den malignen Rundherden, die wir in über der Hälfte der Fälle fanden (14o = 51,3%), war die große Gruppe der 129 Krebse für unsere Untersuchungen von besonderem Interesse.
An Hand der Krankenblätter, sowie durch gezielte, schriftliche Fragen an die Patienten selbst oder an deren Angehörige, untersuchten wir diese Fälle beson-

ders nach 5 verschiedenen Gesichtspunkten:

1. nach der Altersverteilung,
2. nach der Länge der Anamnese,
3. nach der Operabilität,
4. nach der Größe des erforderlichen Eingriffs,
5. nach der postoperativen Überlebenszeit.

ad 1.) Das Alter der von uns untersuchten Patienten schwankte zwischen 3o und 73 Jahren, das durchschnittliche Lebensalter zur Zeit der Operation lag bei 55,7 Jahren (bei den Männern etwas höher (56,2), bei den 19 Frauen mit 51,7 Jahren etwas niedriger). Besonders bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Krankheitsgeschichte eines 5-jährigen Mädchens, das nach einer Anamnesezeit von 6 Monaten zur Operation kam, wobei sich ein als Rundherd imponierender Pancoasttumor fand, der eine rechtsseitige Pneumonektomie erforderlich machte. Histologisch handelte es sich um ein oat-cell Carcinom. Das Mädchen starb 14 Monate nach der Operation an einer Metastasierung in die Leber.

Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Anamneselänge oder der postoperativen Lebenserwartung ergaben sich in den verschiedenen Altersklassen nicht. Lediglich waren bei den Patienten unter 5o Jahren bereits 28 % inoperabel, während in den späteren Altersklassen nur 17,7 % inoperabel waren. Eine besondere Bedeutung wird man diesem Befund wegen des ungleichen Zahlenverhältnisses jedoch nicht beimessen können.

ad 2.) Die Anamneselängen schwankten zwischen 14 Tagen und 1o Jahren, insgesamt hatten jedoch nur 9 Patienten eine Anamnesezeit von 3 und mehr Jahren angegeben. Diese Zahlen lagen bei der Errechnung des Mittelwertes zu weit außerhalb der zulässigen Schwankungsbreite und wurden daher nicht berücksichtigt. 3 dieser Patienten waren bei der Operation bereits inoperabel, und nur eine Frau, deren Operation jedoch noch nicht 2 Jahre zurücklag, war zum

Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch am Leben.
Die durchschnittliche Anamnesenlänge betrug bei den übrigen Patienten etwa 9 Monate, das Maximum der Kurve (Abb. 5) lag bei 4 - 6 Monaten.

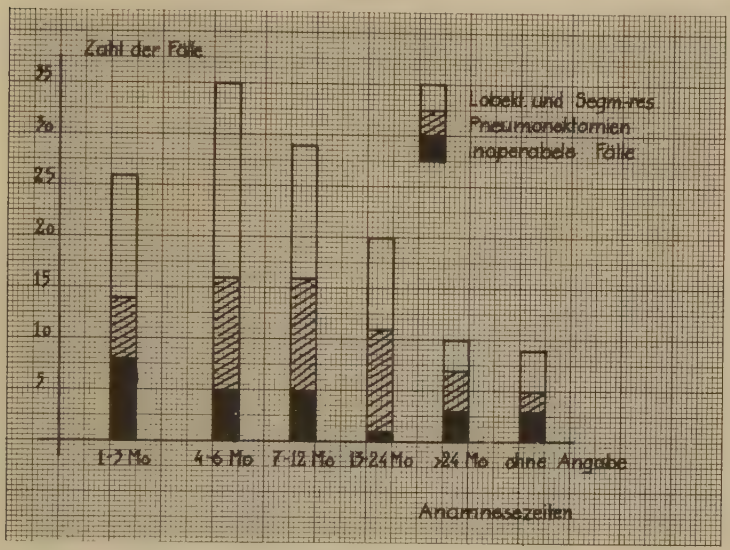

Abb. 5

ad 3.) In 25 Fällen (= 19,4 %) erwies sich der Tumor bei der Thorakotomie bereits als inoperabel. Dabei zeigte die Zahl der Inoperabelen eine auffällige Abhängigkeit von der Länge der Anamnese, wie es sich deutlich in der Abbildung 6 veranschaulichen läßt: Von den Patienten mit einer Anamnesezeit von 13-24 Monaten waren nur 5 % inoperabel, dagegen waren es die Tumoren, die eine wesentlich kürzere oder längere Anamnese hatten bis zu 30 %. Dieses Ergebnis wird nur so zu erklären sein, daß es sich bei den inoperabelen Tumoren, die eine sehr kurze Anamnesezeit hatten, vorwiegend um sehr bösartige Geschwülste handelte, für die zu keinem Zeitpunkt eine operative Heilung möglich gewesen wäre. Dagegen scheint bei den Krebsen mit einer Anamneselänge von über 24 Monaten der für die Operation günstige Zeitpunkt verstrichen zu sein, sei es, daß diese Rundherde nicht früher be-

kannt waren, oder aber in Verkennung ihrer Malignität zu lange beobachtet wurden. Über das biopathologische Verhalten des Tumors sagen diese Fälle mit sehr langer Vorgeschichte nichts aus.
Bei der Überprüfung dieser Befunde - wobei wir uns als Testmethode der Vierfelder-Tafel nach van der Waerden (91) bedienten - konnten wir feststellen, daß tatsächlich die Fälle mit sehr kurzer Anamnese (1 - 3 Monate) in statistisch signifikant höherem Maße inoperabel sind als die Patienten mit einer Anamnesezeit von 4 - 24 Monaten.
(Anhang: II. Fragestellung)

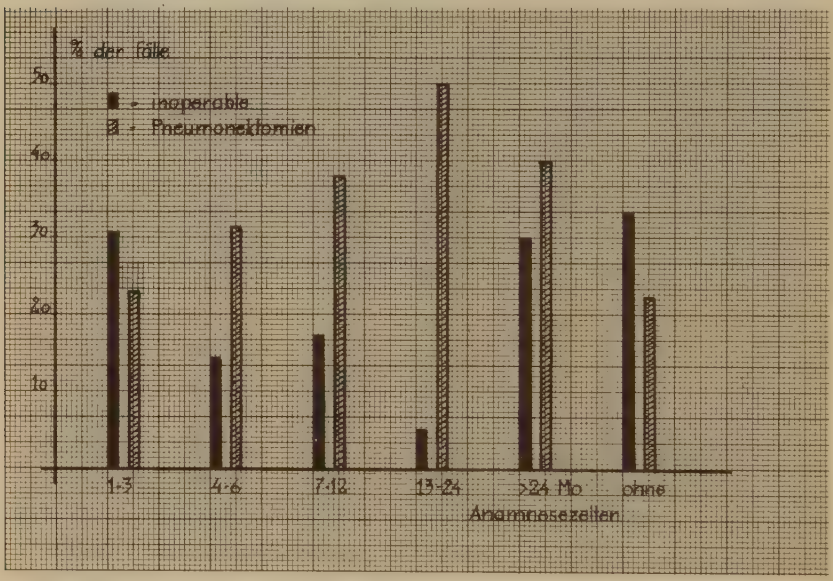

Abb. 6

Wie aus der Abbildung 6 weiter hervorgeht, zeigt die Kurve der Pneumonektomien einen genau gegensätzlichen Verlauf zu den inoperabelen Fällen: 5o % der Patienten mit einer Anamnesezeit von 13-24 Monaten mußten pneumonektomiert werden.

ad 4.) Bei unseren 104 operierten Patienten mußte in 45 Fällen eine Pneumonektomie vorgenommen werden, 53 mal eine Lobektomie und in 6 Fällen genügte eine Segmentresektion. Besonders in der ersten Hälfte unserer Untersuchungsperiode (1951 - 1954) bestand die Behandlung vorwiegend in einer Pneumonektomie, während in den späteren Jahren bis 1958 die Zahl der kleineren Eingriffe deutlich überwog.

1951-54	1955-58	
40	5	Pneumonektomien
25	28	Lobektomien
1	5	Segmentresektionen
66	38	zusammen

Daß die Länge der Vorgeschichte einen nicht unbedeutenden Einfluß auf die Größe des operativen Eingriffs ausübt, geht zum Teil schon aus der Abbildung 6 hervor. Während danach bei unseren Untersuchungen der prozentuale Anteil der Pneumonektomien sein Maximum bei einer Anamnesezeit von 13-24 Monaten hatte, fiel der Anteil der kleineren Eingriffe mit steigender Anamneselänge leicht ab. Demgegenüber war das Patientenalter in allen drei Gruppen etwa gleich.

ad 5.) Eine der wichtigsten Fragen für die operative Therapie des Carcinoms ist die Frage nach ihren Erfolgschancen.
Definiert man die Operationsmortalität als die Zahl der innerhalb des ersten Monats nach der Operation verstorbenen Patienten, dann liegt diese Zahl in den von uns untersuchten Fällen mit 22 (= 21,1 % der Operabelen) auffallend hoch. Es zeigte sich hierbei jedoch, daß diese unverhältnismäßig hohe Quote im wesentlichen auf das ungleich größere Operationsrisiko in den ersten Jahren unserer Untersuchungsperiode zurückzuführen ist. In dieser Zeit (1951 - 1954) starben 18 von 66 Patienten (27,3 %) unter oder unmittelbar nach der Operation. In den späteren Jahren waren es dagegen nur 4 von 38 (= 10,5 %).

Das Schicksal dreier Patienten konnte trotz mehrfacher Nachfragen nicht in Erfahrung gebracht werden, so daß sich unsere Nachuntersuchung auf 101 resezierte Patienten beschränken mußte. Zudem sei für die Beurteilung der folgenden Angaben über die Überlebenszeiten vorausgeschickt, daß ein großer Teil der Operationen noch nicht 5 Jahre zurücklag. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchungen lebten noch 24 Patienten, die zumindest die potentielle Chance haben, unsere Ergebnisse zu verbessern. 14 Patienten lebten erst im 2. Jahr nach der Operation, 3 Patienten im 3. Jahr, einer im 4. und zwei weitere im 5. Jahr.
Um dennoch eine exakte und vergleichbare Kurve zeichnen zu können, beziehen sich die Prozentzahlen der Überlebenden jeweils nur auf die Zahl der Patienten, für die der Eingriff tatsächlich 5, 4, 3 oder 2 Jahre zurücklag.

In 65 Fällen lag die Operation über 5 Jahre zurück,
in 69 Fällen lag die Operation über 4 Jahre zurück,
in 75 Fällen lag die Operation über 3 Jahre zurück,
in 85 Fällen lag die Operation über 2 Jahre zurück.

Unter Berücksichtigung dieser Gegebenheiten ließ sich die in der Abbildung 7 wiedergegebene Kurve zeichnen. Hiernach überlebten also das erste postoperative Jahr 53 (= 52,5 %) der operabelen Krebsträger. Das 2. Jahr überlebten nur noch 24 (= 28,2 %) und das 5. Jahr nurmehr 6 (= 9,2 %). Eine genauere Aufgliederung aller dieser Fälle findet sich in den Tabellen im Anhang dieser Arbeit.
Wie weiterhin aus der Abbildung 7 hervorgeht, hatten die Patienten, bei denen eine Pneumonektomie erforderlich war, eine signifikant schlechtere Prognose als die Fälle mit kleineren Eingriffen. Von den Pneumonektomierten starben schon 15 (= 34,1 %) innerhalb des ersten Monats nach der Operation, und nur 16 (= 36,4 %) überlebten das erste Jahr. Dagegen starben von den durch Lobektomie oder Segmentresektion behandelten Patienten nur 7 (= 12,3 %) im ersten Monat, während 37 (= 64,9 %) das erste Jahr überlebten.

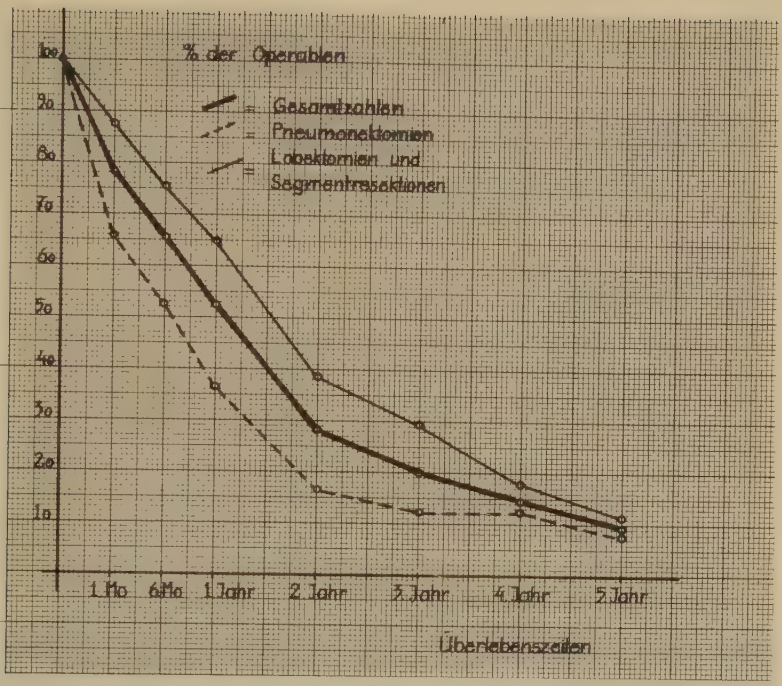

Abb. 7

Diese auffallend hohe, frühe Sterblichkeit der durch Pneumonektomie behandelten Patienten wird jedoch nicht allein der besonderen Größe dieses Eingriffs zuzuschreiben sein, wenngleich - wie wir sahen - weitaus die meisten großen Eingriffe in den ersten Jahren unserer Untersuchungsperiode ausgeführt wurden, in denen die postoperative Lebenserwartung deutlich geringer war als in den späteren Jahren. Es scheint vielmehr hier die spezifische Malignität dieser Fälle eine besondere Rolle zu spielen.

Daß das Alter der von uns untersuchten Patienten für die Überlebenszeit praktisch ohne Bedeutung war, wurde oben schon erwähnt. Auch das Geschlecht ließ in dieser Hinsicht keine Schlüsse zu.

Der Befund, daß die Tumoren mit sehr kurzer Anamnese in signifikant höherem Maße bei der Thorakotomie bereits inoperabel waren, legte die Vermutung nahe, daß die Anamneselänge auch auf die Überlebenszeit von Einfluß ist in dem Sinne, daß eine kurze Anamnese auch eine kurze Überlebenszeit nach sich zieht. Bei Carcinomen anderer Organe ließen sich diese Beziehungen teilweise deutlich nachweisen (Stelzner).

Bei der Überprüfung dieser Frage, wobei wir uns der Rank Correlation Methods nach Kendall (89) bedienten (Anhang: V. Fragestellung), ließ sich diese Vermutung bei unseren Rundkrebsen nicht generell bestätigen.

Die Abbildung 8 zeigt zur Orientierung die Überlebensquoten der Patienten in Abhängigkeit ihrer unterschiedlichen Anamnesezeiten. Man hat hier den Eindruck, daß die Kurven der Patienten mit einer Anamneselänge von mehr als 12 Monaten im ganzen doch flacher verlaufen, was einer günstigeren Prognose dieser Fälle entspräche.

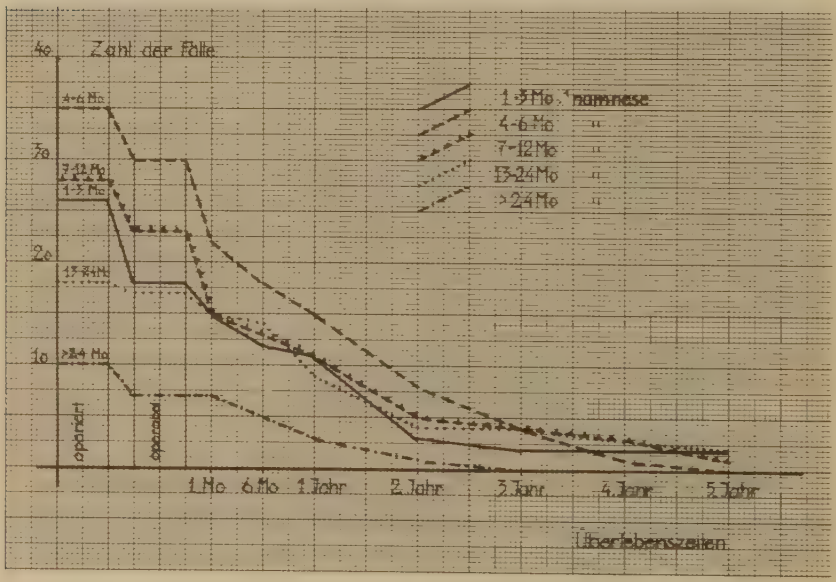

Abb. 8

Histologie und Malignitätsunterschiede

Für unsere weiteren Untersuchungen war es von Interesse, in wieweit sich etwa bestimmte histologische Krebsformen hinsichtlich ihres biopathologischen Verhaltens von anderen Gruppen unterschieden.

Die unterschiedlichen Interpretationen der histologischen Bilder erschweren den Vergleich der erschienenen Veröffentlichungen. Auch bei unseren Tumoren ließen sich die histologischen Befunde, die wir dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg verdanken (Direktor: Prof. Dr. Krauspe), nicht in die drei großen, von Hamperl angegebenen Zellformen (Pflasterepithelcarcinome, Adenocarcinome und kleinzellige Carcinome) hineinpressen. Wie auch bei Olcott (60) sowie Walter und Pryce (81), wurden einer 4. Gruppe die großen, polygonalen Zellformen zugeordnet, ferner als 5. Gruppe die undifferenzierten Carcinome (Obiditsch-Mayer und Stranberger, 59, sowie Davis und Mitarbeiter, 24). Schließlich stellten wir in einer 6. Gruppe alle diejenigen Mischformen zusammen, die sich in keine der vorher genannten Gruppen einordnen ließen. Viele Autoren (darunter Walter und Pryce u.a.) gliederten die Bilder dieser Krebse je nach Überwiegen einer einzelnen Zellart mehr oder weniger willkürlich in eine der ersten 4 oder 5 Gruppen ein.
In der 7. Gruppe wurden 18 Krebse zusammengefaßt, deren histologischer Befund uns nicht bekannt war; mit nur 4 Ausnahmen handelte es sich hierbei um Tumoren, die bei der Thorakotomie als inoperabel angesehen werden mußten, und bei denen vermutlich auch keine Probeexcision vorgenommen wurde.

Im einzelnen fanden sich bei den verschiedenen Autoren im Vergleich zu unseren eigenen Ergebnissen folgende Zahlen, aus denen die Häufigkeit der vorkommenden feingeweblichen Bilder ersichtlich wird:
(Angaben in Prozent der Fälle)

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	
Plattenepithel-Ca	43,o	38,5	6o,4	64	37,5	42,6	(55)
Adenocarcinome	34,2	6,4	15,5	9	5,8	7,o	(9)
kleinzellige Ca	11,4	3,4	15,9	12	11,2	8,5	(11)
großzellige Ca	--	16,2	1o,4	-	--	8,5	(11)
undiff. Ca	11,4	--	--	14	--	4,7	(6)
Mischformen	--	35,5	--	1	45,o	14,7	(19)
Der histologische Befund fehlte bei	--	--	--	-	--	14,o	(18)

1. Nach Davis, Peabody und Katz (24),
2. nach Olcott (6o),
3. nach Walter und Pryce (81),
4. nach Rühl (66),
5. nach Salzer und Wurnig (67),
6. nach eigenen Untersuchungen.

Mit Ausnahme von Davis, Peabody und Katz beziehen die oben zitierten Autoren ihre Werte aus Untersuchungen über das Bronchialcarcinom allgemein. Sofern die teilweise doch sehr voneinander abweichenden Zahlen überhaupt einen Vergleich zulassen, fällt lediglich der hohe Prozentsatz der Adenocarcinome bei Davis' Rundkrebsen auf. Offenbar stimmt dieser Befund mit der Meinung von Salzer und Wurnig überein, die bei ihren Untersuchungen einen nicht unwesentlichen Unterschied in der histologischen Verteilung bei den peripheren und zentralen Carcinomen fanden, in dem Sinne, daß Plattenepithel- und kleinzellige Carcinome bei den peripheren Krebsen deutlich seltener, die Adenocarcinome dagegen häufiger vorkommen sollen. Bei den peripheren Carcinomen fanden die beiden Autoren nur in 27 % Plattenepithel-Krebse, dagegen 9 % Adenocarcinome gegenüber den oben wiedergegebenen, entsprechenden Werten von 37,5 % bzw. 5,8 % in ihrem Gesamtmaterial.
Unsere eigenen Untersuchungen lassen keine Aussagen in dieser Beziehung zu.

Wenn man von der relativen Gutartigkeit oder Bösartigkeit eines Krebses spricht, dann gelten dabei nicht immer einheitliche Maßstäbe. So kann man als Prüfstein der Malignität etwa das rasche infiltrative Wachstum, die frühe Neigung zur Metastasierung, sei es auf dem Wege über die Lymph- oder Blutbahnen, die Kürze der Anamnese, die Operabilität und besonders auch die postoperative Lebenserwartung werten.
Bei den Carcinomen anderer Körperorgane läßt in vielen Fällen schon das makroskopische Bild gewisse Rückschlüsse auf die Bösartigkeit des Tumors zu. So erscheinen z.B. die besonders bösartigen Krebse des Rektums in der Regel als ulcera, während die mehr gutartigen Darmkrebse gewöhnlich zuerst als polypöse Gebilde imponieren (Stelzner, 74). Diese Tatsache ist um so bedeutungsvoller, als somit bisweilen schon präoperativ durch eine röntgenologische oder rektoskopische Diagnostik eine prognostisch wichtige Beurteilung dieser Tumoren möglich ist. Bei den peripheren Rundkrebsen der Lunge ist diese Möglichkeit nicht gegeben.
Weiterhin zeichnen sich diese Krebse als Carcinome eines parenchymatösen Organs gegenüber den Tumoren anderer Körperorgane dadurch aus, daß sie alle einen idealen, homogenen Wachstumsboden vorfinden, der nicht von fibrösen Septen oder anderen Änderungen in der Gewebestruktur durchzogen ist, die in der Lage wären, die gleichförmige Ausdehnung des Tumors in irgendeiner Weise zu beeinflussen (Stelzner).
Dennoch zeigte jeder Rundkrebs hinsichtlich seines Verlaufes gleichsam individuelle Besonderheiten.

Wir stellten daher die Frage, in wieweit etwa die Wachstumsgeschwindigkeit des Rundkrebses abhängig ist von seinem histologischen Zellbild.
Hierfür untersuchten wir nun jede der genannten Carcinomgruppen einzeln nach ihrer Altersverteilung, nach ihrer Anamneselänge, nach der Operabilität, nach der Größe des erforderlichen Eingriffs und nach der postoperativen Überlebenszeit.
Dabei zeigte sich deutlich die bekannte Tatsache, daß

besonders die kleinzelligen und unreifen Formen in mancher Hinsicht einen besonderen Verlauf nahmen, und es drängte sich auf, als Maßstab der Malignität die Kürze der Anamnese, die Operabilität und die postoperative Überlebenszeit zu werten. Kürzer gesagt: die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors. Stellt man unter diesen Gesichtspunkten die ausgereiften Formen (Plattenepithel-Ca, großzellige Ca, Adeno-Ca und Mischformen) den unreifen und kleinzelligen Krebsen gegenüber, so ergeben sich hierbei auffallende Differenzen:

1. Die durchschnittliche Anamneselänge der Gruppe 1 betrug 1o,2 Monate, bei der Gruppe nur 6,1 Monate. Dabei hatten 7 Träger von reifen Krebsformen eine Anamneselänge von 3 und mehr Jahren, die bei der Errechnung des Mittelwertes nicht gewertet wurden. Bei keinem der unreifen Tumoren dauerte die Vorgeschichte länger als 2 Jahre.
Wie aus der Abbildung 9 hervorgeht, haben auch die reifen Carcinome ein gewisses Maximum bei einer Anamnesezeit von 4–6 Monaten. Ihre Kurve verläuft dann jedoch wesentlich flacher, und etwa 6o % dieser Fälle hatten eine Anamnesedauer von mehr als 6 Monaten.

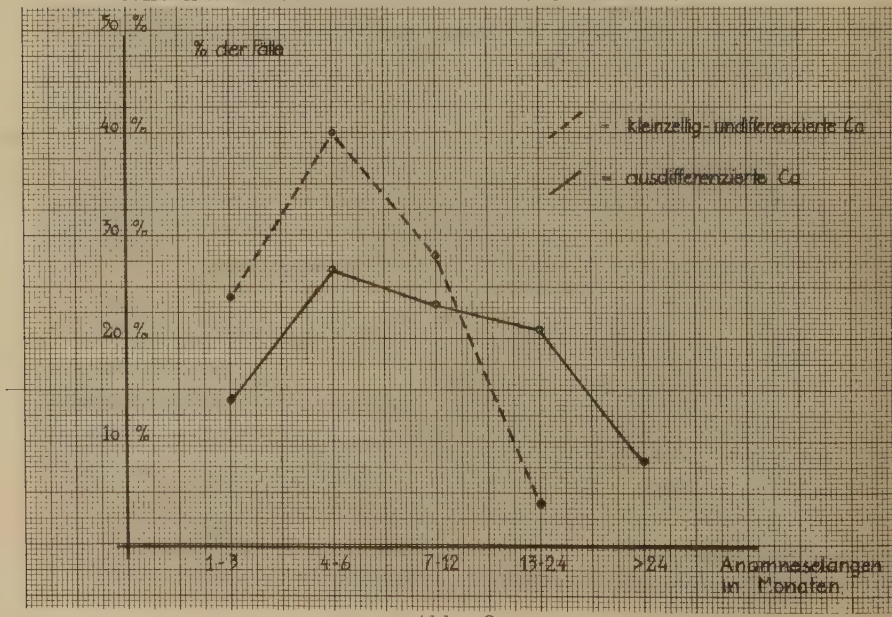

Abb. 9

Dieser optisch sehr eindringliche Befund ließ sich jedoch bei statistischer Überprüfung nicht hinreichend sichern. Bei einem Vergleich der undifferenziert - kleinzelligen Krebse mit den Plattenepithelcarcinomen, die auf der niedrigsten Malignitätsstufe stehen, errechneten wir mit Hilfe des Wilcoxon-Testes für die Annahme, daß die kleinzelligen und unreifen Krebse eine kürzere Anamnese haben, eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 12,28 %. Für die statistische Untermauerung einer These gilt jedoch nur eine Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 5 % als zulässig. (Durchführung des Testes im Anhang: VI. Fragestellung.)

2. Die unreifen und kleinzelligen Krebse erwiesen sich bei der Thorakotomie in 16 % als inoperabel, während nur 8 % der ausgereiften Zellformen bei der Thorakotomie schon inoperabel waren. Auch dieser Effekt ließ sich statistisch jedoch nicht hinreichend sichern.(Anhang: III. Fragestellg.

3. Auch in der Größe des erforderlichen operativen Eingriffs unterschieden sich, wie aus der Gegenüberstellung in der Abbildung 1o hervorgeht, beide Gruppen wesentlich:

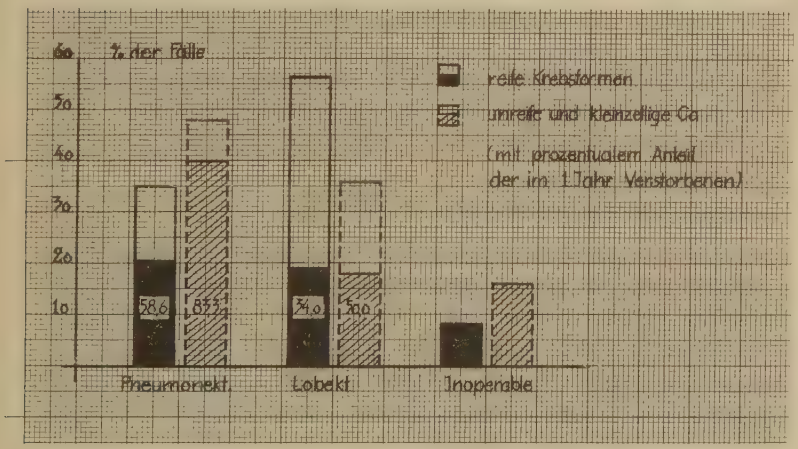

Abb. 1o

Während bei den unreifen Carcinomen in 48 % eine Pneumonektomie erforderlich war, kamen 56,6 % der Träger von reifen Krebsen mit kleineren Eingriffen aus. Das unterschiedliche Risiko der verschiedenen Eingriffe geht schon aus der Abb. 7 hervor, doch zeigt die Abb. 1o noch einmal deutlich, daß die auffallend hohe primäre Sterblichkeit bei den Pneumonektomierten nicht allein durch die Größe des Eingriffs bedingt ist. So starben schon innerhalb des ersten Jahres nach der Operation 83,3 % der pneumonektomierten Träger von unreifen Krebsen, während sich die entsprechende Zahl bei den undifferenzierten Carcinomen auf nur 58,6 % beläuft.

4. Besonders deutlich war der Unterschied jedoch in prognostischer Hinsicht, was die Abbildung 11 veranschaulichen soll: während noch 56,6 % der Gruppe 1 das erste Jahr post operationem überlebten, starben bei den unreifen Krebsen 5o % bereits in den ersten 6 Monaten nach der Operation, und nur ein Viertel der Fälle überlebten das erste Jahr.
Das 2. Jahr überlebten von dieser Gruppe nur 2 Patienten, wobei der eine dieser Kranken eigentlich nicht in diese Gruppe hineingehört. Es handelte sich bei ihm um einen bei der Operation 57-jährigen Mann, dessen Anamnesezeit nicht mehr zu ermitteln war, und bei dem das histologische Präparat einen entdifferenzierten Tumor zeigte, der jedoch an anderen Stellen auch deutlich als Plattenepithelcarcinom anzusprechen war. Der Mann starb 7 Jahre nach der Lobektomie des rechten Mittellappens wegen unerträglicher Schmerzen durch Suicid.

Bei der statistischen Durchtestung dieses in der Abb.11 veranschaulichten, scheinbar signifikanten Effektes bedienten wir uns wiederum des Verfahrens nach Wilcoxon (Anhang: VII. Fragestellung). Danach ist für die Träger unreifer Tumorformen mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 86 % mit einer kürzeren Überlebenszeit zu rechnen als etwa bei den Plattenepithelcarcinomen zu erwarten wäre. Eine statistische Signifikanz ergibt sich aus diesem Befund jedoch nicht.

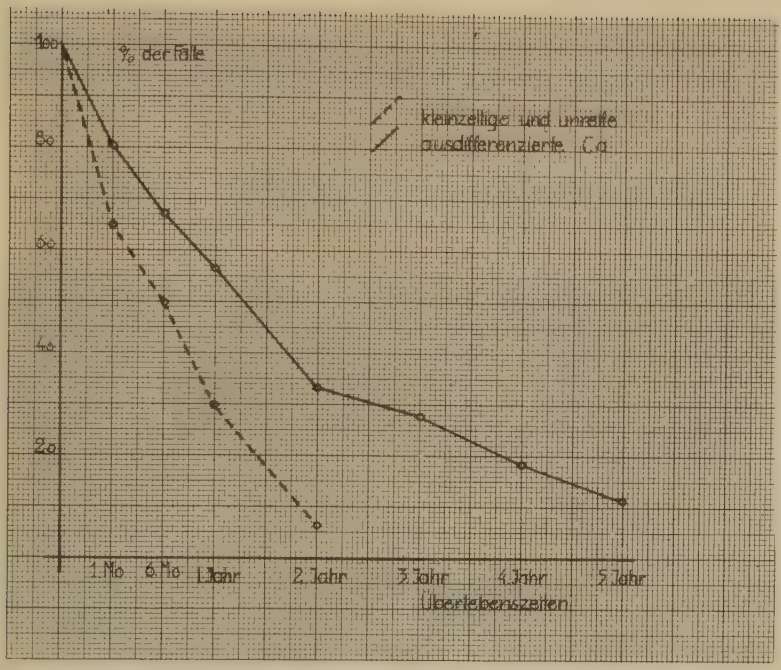

Abb. 11

5. In der altersmäßigen Verteilung unterschieden sich die beiden Gruppen dagegen nicht so eindeutig, wenngleich man für die Träger unreifer Krebse eine gewisse Nivellierung der Alterskurve annehmen kann in dem Sinne, daß sich bei ihnen ein nicht so scharfer Gipfel für das 55. bis 59. Lebensjahr findet.

Da wir bei dieser Gegenüberstellung streng vom histologischen Bild ausgingen, wurden die 18 Fälle, deren histologischer Befund uns nicht bekannt war, hierbei nicht berücksichtigt. Untersucht man sie jedoch nach den gleichen Gesichtspunkten, so findet man, daß sie hinsichtlich ihrer Malignität gut in die Gruppe der kleinzelligen und unreifen Krebse hineinpassen, ja, diese an Bösartigkeit sogar noch zu übertreffen scheinen: die durchschnittliche Anamnesezeit betrug 6,7 Monate; 77,8 % waren bei der

Thorakotomie inoperabel, und von den 4 operativ behandelten Patienten starben 2 innerhalb des ersten Jahres nach der Operation, 2 überlebten knapp das 2. Jahr.

Die oben aufgezeigten Beziehungen werden in ihren wesentlichen Merkmalen in der Abbildung 12 zusammengefaßt:

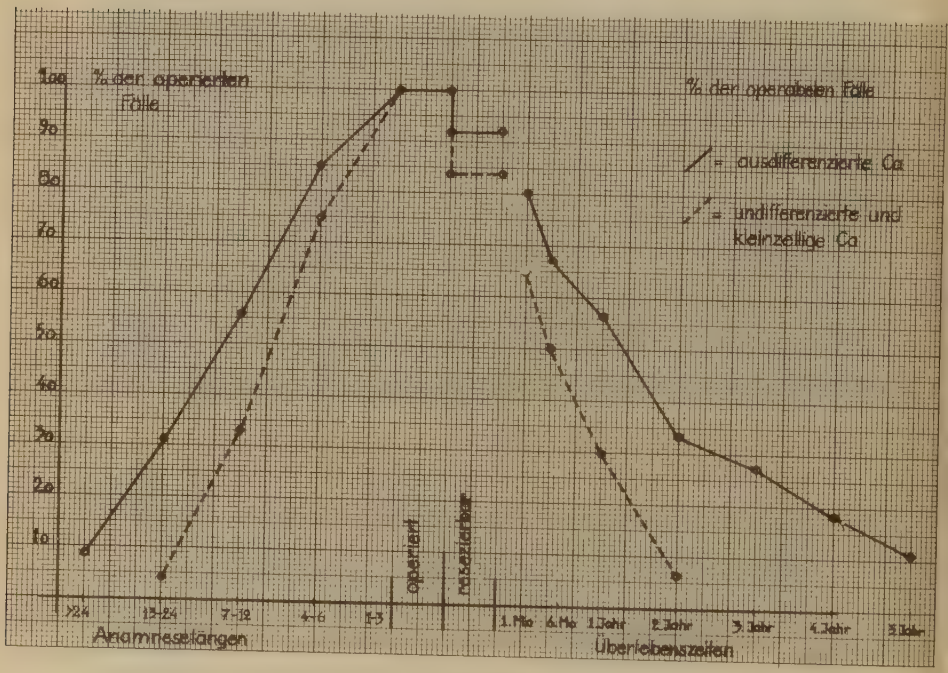

Abb. 12

Sie zeigt deutlich die kürzere Anamnesezeit, die größere Quote der Inoperabilität und die wesentlich kürzere Überlebenszeit der unreif-kleinzelligen Krebse gegenüber den ausgereiften Krebsformen. Addiert man zu der durchschnittlichen Anamnesezeit die Halbwertszeit der Überlebenszeiten (bei den unreifen Carcinomen waren 5o % der Resezierten schon nach 6 Monaten gestorben, bei den reifen Krebsen erst nach etwa 1 Jahr und 4 Monaten), dann ergibt sich daraus der als Arbeitshypothese brauch-

bare Durchschnittswert für die gesamte Wachstumszeit: bei den ausgereiften Formen betrug sie etwa 2 Jahre und 2 Monate, bei den unreifen Krebsen nur etwa 1 Jahr.

Aus unserer Gegenüberstellung der verschiedenen Krebstypen ließ sich teilweise recht deutlich demonstrieren, wie sehr tatsächlich die Wachstumsgeschwindigkeit eines Lungentumors von seinem histologischen Zellbild abhängig ist. Damit wird gleichzeitig das für praktische Belange zentrale Problem aufgedeckt: die Hoffnungslosigkeit, schon präoperativ zu einem allgemein gültigen Urteil über Verlauf und Lebenschancen des Tumorpatienten zu kommen. Es wäre eine ebenso logische, wie für den Rundkrebs unbrauchbare Forderung, wenn etwa Salzer (68) rät, das kleinzellige Carcinom, sofern es präoperativ z.B. durch Probeexcision aus einer Supraclavikulardrüse histologisch diagnostiziert wird, von einer operativen Behandlung auszuschließen.
Wenngleich man auf der einen Seite sagen kann, daß die bösartigeren Krebse in der Regel eine kürzere Anamnese haben, so war dieser Effekt nach unseren Untersuchungen nicht so signifikant, als daß man umgekehrt folgern könnte, ein Patient mit einer kurzen Anamnese müsse einen maligneren Tumor haben. Die Anamnesedauer erlaubt keine bindenden Schlüsse auf die Prognose. Mit dieser Auffassung schließen wir uns vor allem einigen neueren Autoren an (Becker und Müller, 6; Rühl, 66).
Die Wachstumsgeschwindigkeit schien bei unseren Rundkrebsen auch nicht, wie Wassner und Knothe (82) es bei den von ihnen untersuchten Bronchialcarcinomen fanden, vom Erkrankungsalter der Patienten abhängig zu sein. Die beiden genannten Autoren fanden beim Plattenepithel-Ca in allen Altersstufen praktisch eine gleiche Wachstumsgeschwindigkeit, während das Wachstum bei den undifferenziert-kleinzelligen Carcinomen mit zunehmendem Alter deutlich beschleunigt war.

Wenn wir bei unseren Untersuchungen besonders die verschiedenen histologischen Klassifizierungen für die unterschiedlichen Wachstumsgeschwindigkeiten verantwortlich machten, dann verdient in diesem Zusammenhang die umfangreiche Veröffentlichung von Rühl (66) besondere Beachtung. Nach eingehenden Studien kommt der Autor zu dem Ergebnis, daß für die Beurteilung des Malignitätsgrades nicht nur das Ausmaß der Differenzierung der einzelnen Geschwulstzelle wichtig sei, sondern mehr noch das Verhalten des Stromas. Die Zellen können etwa als Plattenepithelcarcinom ausdifferenziert sein, während das Stroma ungeordnet und undifferenziert ist und somit die Bösartigkeit des Tumors bestimmt. Darüber hinaus komme der Größe sowie dem Verhalten des Tumors an seinen Grenzen eine besondere prognostische Bedeutung zu.

Der Vollständigkeit halber muß betont werden, daß neben diesen histologischen Kriterien sicher auch andere, vielleicht noch unbekannte Faktoren einen wesentlichen Einfluß auf das Schicksal des Tumorpatienten ausüben können (Allgemeinzustand und Konstitution des Patienten u.a.). In diesem Sinne sprach auch Rienhoff (63) weniger dem histologischen Bild als vielmehr besonderen biologischen Wachstumseigentümlichkeiten eines Tumors eine entscheidende Bedeutung zu:

("It would seem, that wether or not the patient can be cured of carcinoma of the lung depends more on biological characteristics of the growth than the histological appearance of the tumor. In all probality, the rapidity of the growth and its invasion tendencies depend on individual differences inherent in the tumor cells. It would seem, that in their growth certain tumors develope around them a rather protective obliterative reaction, which would seem to limite or markedly delay the invasion of the tumor in the neighboring blood vessels or lymphatics.")

Darüber hinaus äußert der Autor seine Überzeugung, daß frühe Erkennung und Behandlung eines Carcinoms für das weitere Schicksal des Patienten ohne ausschlaggebende Bedeutung ist.
Auch Paulson (61) neigt dazu, eher genetische Faktoren für das biopathologische Verhalten eines Carcinoms verantwortlich zu machen:

("Each carcinoma has certain biologic characteristics established in the preclinical phase and remaining constant throughout its life. In this concept the cell type and the resistance of the host largely determine the pattern of behavior and prognosis, and the factor of time becomes less important.")

Eine ähnliche Auffassung, als "Konstanz des Krebswachstums" bezeichnet, findet sich auch bei Stelzner (75):

("Ich glaube an die Entscheidung des Schicksals des Kranken vor der Möglichkeit einer Diagnose.")

Die Besonderheiten der Rundkrebse

Es ergibt sich nunmehr die Frage, welche Sonderstellung die Rundkrebse unter allen Formen des Lungenkrebses einnehmen.

Um dies zu untersuchen, verglichen wir unsere Ergebnisse mit einigen größeren Statistiken über das Bronchialcarcinom.
Dabei zeigte sich der erste auffallende Unterschied schon in der Länge der Anamnese: während die meisten Autoren für das Bronchialcarcinom eine durchschnittliche Anamnesedauer von 3 - 6,9 Monaten angeben (Gibbon et al. 30; Wassner und Knothe, 82 u.a.), fanden wir bei unseren Rundkrebsen im Mittel eine Anamnesezeit von 9 Monaten. Diese Differenz liegt zweifellos in der Symptomarmut der peripheren Krebse begründet. (Wie oben erwähnt, fordern einige Autoren die Symptomlosigkeit schon in der Definition des Rundherdes.)

Diese lange Anamnese und Symptomlosigkeit hat einzelne Autoren immer wieder ermutigt und zu der Hoffnung Anlaß gegeben, durch rechtzeitigere Erkennung und frühe operative Behandlung gerade bei diesen Fällen den Hundertsatz der Dauerheilungen zu verbessern. Doch hat sich diese Hoffnung bisher leider nicht begründen lassen, und selbst umfangreiche Reihenuntersuchungen haben die Behandlungsmöglichkeiten des Lungenkrebses nicht zu bessern vermocht. So waren nach den Angaben von Becker und Knothe (7) von 24 Krebsträgern, die bei völliger Beschwerdefreiheit durch eine Reihenuntersuchung in die Gießener Klinik eingewiesen wurden, nur 4 operabel. Die Kürze der Anamnese ist nicht ärztliches Verdienst, sondern Ausdruck der Malignität des Tumors (Blaha, 9). Auch nach unseren Untersuchungen waren die Fälle mit sehr kurzer Anamnese in signifikant höherem Maße inoperabel, wohingegen die Fälle mit einer Anamneselänge von 13-24 Monaten die besten Resektionsmöglichkeiten zeigten. Alle Angaben über die Dauer einer Vorgeschichte sind jedoch gerade beim peripheren Lungenkrebs wegen der unberechenbaren stummen Phase äußerst problematisch. Nur in einem Falle fanden wir bei einem Träger eines kleinzelligen Carcinoms eine Anamneselänge von mehr als einem Jahr (der 43-jährige Patient starb unmittelbar an den Folgen der Pneumonektomie). Bei allen anderen Patienten mit längerer Anamnese handelte es sich also um Träger von "gutartigeren" Krebsen. Nur wenn es gelänge, diese Fälle rechtzeitig einer operativen Behandlung zuzuführen, bestünde theoretisch eine Chance, die Heilungsaussichten des peripheren Rundkrebses gegenüber anderen Formen des Bronchialcarcinoms zu verbessern.

Eine weitere und wohl hervorstechendste Besonderheit der Rundkrebse liegt in ihrer Operabilität.
Zwar bezogen sich unsere Untersuchungen ausschließlich auf operierte Patienten, doch darf man schon definitionsgemäß fordern, daß ein Rundherd immer operabel ist, sofern nicht andere, nicht in unmittelbar causalem Zusammenhang mit der pulmonalen Erkrankung stehende Gründe

zwingen, von einer Thorakotomie Abstand zu nehmen. Resezierbar dagegen waren auch von unseren Patienten nur 1o4 (= 8o,6 %). Andere Autoren fanden bei ihren Rundkrebsen eine Operabilität von nur 71 % (Wense, 85). Diese Zahlen stehen jedoch in eindeutigem Gegensatz zu den in der Literatur aufgeführten, entsprechenden Werten für das Bronchialcarcinom. Gemeinhin werden Operabilitätsquoten von 5o - 7o % genannt und die Angaben über die Resezierbarkeit des Lungenkrebses schwanken meist zwischen 2o und 4o % (Brewer et al. 17; Gibbon et al. 3o; Nickson et al. 57; Brantigan und Hadidian, 14; Becker und Knothe,7; Paulson, 61; Rienhoff, 63).
Auch die Größe des operativen Eingriffs kann bei den peripheren Rundkrebsen naturgemäß niedriger gehalten werden, als es im allgemeinen beim Lungenkrebs möglich ist. Etwa 43 % unserer Patienten wurden pneumonektomiert, wobei - wie schon früher betont wurde - die Zahl der Pneumonektomien in den letzten Jahren unserer Untersuchungsperiode noch deutlich weiter zurückging (in den Jahren 1955 - 1958 nur noch 13 %). In den meisten größeren Krebsstatistiken überwiegen dagegen immer noch die Pneumonektomien, obschon von den meisten Autoren empfohlen wird, den Eingriff so klein als möglich zu halten.

Die Angaben über die Operationsmortalität schwanken in der Literatur entsprechend der unterschiedlichen Definition dieses Begriffes innerhalb weiter Grenzen. Die einen werteten nur die unmittelbar unter der Operation verstorbenen Patienten, andere alle Todesfälle während des postoperativen Klinikaufenthaltes. Wir selbst zählten unter diesen Begriff alle Patienten, die innerhalb des ersten Monats verstarben. Naturgemäß ist auch die Größe des Eingriffs hierfür von entscheidender Bedeutung.
Im einzelnen fanden wir in der Literatur folgende Angaben (in Prozentzahlen):

		Operationsmortalität (in Prozent)		
		Pneumonekt.	Lobekt.	Gesamtzahlen
Brantigan et al.	(14)	-	-	2o - 25
Brewer et al.	(17)	-	-	9,6
Gibbon et al.	(3o)	-	-	23
Hueck	(44)	-	6	-
Paulson	(61)	9,4	3,9	6,9
Salzer et al.	(67)	18,6	11,o	-
Salzer	(68)	17,2	11,6	16
Wagenfeld	(8o)	14,3-3o,8	7,9-2o,4	-
eigene Ergebnisse		34,1	12,3	21,8

In dieser Übersicht liegen unsere eigenen Werte auffallend hoch, eine Tatsache, für die wir keine eindeutige Erklärung finden konnten. Es stimmten diese Ergebnisse jedoch völlig überein mit den Ergebnissen von Salzer und Wurnig (67), die bei ihren Untersuchungen eine statistisch signifikant höhere Operationsmortalität der peripheren Carcinome fanden. Während in ihrem Gesamtmaterial 16 % der Fälle an den unmittelbaren Folgen der Operation starben, waren es bei den peripheren Carcinomen 21,5 %. Auch Salzer und Wurnig fanden für diesen Befund keine endgültige Deutung.

Schließlich war es interessant, die Überlebenszeiten unserer Rundkrebse mit den entsprechenden Angaben über das Bronchialcarcinom zu vergleichen. Die nachfolgende Übersicht gibt die Ergebnisse einiger umfangreicher Nachuntersuchungen wieder:

		das 5. Jahr nach der Operation überlebten (in Prozent)		
		Pneumonekt.	Lobekt.	Gesamt
Boyd	(11)			25 ohne Hospitalmort.
Brantigan	(14)			28,4
Gaby	(31)			17 +5% d. unreif. Ca
Gibbon	(3o)	21	25	21
Hueck	(44)		5,8	
Paulson	(61)	12	26	16 ohne Hospitalmort.
Rienhoff	(63)	7,8	6,5	
Salzer	(67)			23,8 nach 4 Jahren!
Salzer	(68)	26	17	
Wagenfeld	(8o)	12-3o	12,5-36	21,1-29,3 in der Lit.
eigene Befunde		7,7	11,5	9,2

Dieser Vergleich zeigt nun, daß unsere Ergebnisse tatsächlich unter dem Durchschnitt der Dauerheilungen liegen, die gemeinhin für das Bronchialcarcinom angegeben werden. Die Hoffnung, daß es sich bei dem Rundkrebs wegen seiner guten Operabilität auch um eine relativ gut heilbare Erkrankung handele, erfüllte sich nach unseren Untersuchungen nicht. Und die optimistische Ansicht von Davis(24, konnten wir nicht bestätigen. Der Autor ist in seiner 1956 erschienenen Arbeit der Meinung, daß ein kleiner, umschriebener Rundherd, der als Carcinom diagnostiziert und sofort operiert wird, die Chance von 75 % hat, dauerhaft (über 5 Jahre) geheilt zu werden.
Auch Paulson (61) erzielte bei seinen 65 Rundkrebsen eindeutig bessere Dauerergebnisse.

Dagegen fand auch Linder (51) keine besseren Überlebenschancen der Rundkrebsträger. Und Salzer (68) schließlich stellt den peripheren Carcinomen allgemein eine schlechtere Prognose als den zentralen. Die Ursache hierfür sieht er in der längeren stummen Phase und in der vermehrten Neigung zur frühen hämatogenen Metastasierung. Während nach seinen Untersuchungen 23,8 % aller Bronchialkrebse das 4. Jahr überlebten, waren es bei den peripheren Krebsen nur 21 %.

Fassen wir nunmehr die Besonderheiten der Rundherd - Carcinome zusammen, so ergibt sich zunächst eine längere Anamnesezeit als in der Regel beim Lungenkrebs angegeben wird. Hinzu kommt die längere stumme Phase, bei der wir vermutlich die Ursache für die schlechtere Prognose suchen müssen. Eindeutig besser ist die Operabilität auch hinsichtlich der erforderlichen Größe des Eingriffs zu beurteilen. Dagegen lag schon die Operationsmortalität bei unseren Fällen auffallend hoch, und die Überlebenschancen waren eher schlechter als man sie sonst vom Bronchialcarcinom her kennt.

2. Die nicht carcinomatösen malignen Rundherde

Neben den 129 Carcinom-Rundherden treten die 11 malignen Tumoren anderer Genese in den Hintergrund.
Es handelte sich bei unseren Fällen in erster Linie um 4 Adenome. Die Zugehörigkeit dieser Tumoren zu den malignen Rundherden ist heute wegen ihrer Neigung zu invasivem Wachstum und Metastasierung allgemein anerkannt. Nach O'Keefe (47) tritt eine Metastasierung in 1o % der Fälle ein.
Auch in unseren Fällen zeigten die histologischen Schnitte bei 3 dieser 4 Tumoren bereits deutliche Zeichen der malignen Entartung.
3 der 4 Erkrankten waren Frauen. Auch dieser Befund stimmt mit der allgemeinen Auffassung überein, nach der der prozentuale Anteil der Frauen an diesen Geschwülsten überwiegen soll. Das Alter unserer Patienten lag zwischen dem 53. und 68. Lebensjahr, unterschied sich also nicht vom bevorzugten Krebsalter.
Dagegen war die Prognose dieser Fälle deutlich besser als beim Rundkrebs: Zwei Patientinnen, die beide pneumonektomiert werden mußten, lebten zum Zeitpunkt der Untersuchungen über 6 bzw. 8 Jahre. Auch die dritte Patientin lebte, ihre Operation lag jedoch erst knapp ein Jahr zurück. Der 4. Adenomträger war verschollen.
Insgesamt waren also nach unseren Untersuchungen die Behandlungsergebnisse beim Adenom, sofern es als Rundherd imponiert, also vornehmlich peribronchial gewachsen sein muß, trotz ihrer potentiellen Malignität recht gut.

Neben diesen Adenomen fanden wir bei 3 Frauen primäre Sarkome (1 Spindelzell-Sa, ein Lympho-Sa und ein Fibro-Sa). Das Alter dieser Patientinnen lag zwischen dem 3o. und 48. Lebensjahr, also deutlich niedriger als beim Carcinom. Eine Patientin blieb für unsere Nachuntersuchungen unauffindbar, die zweite starb nach 3 Monaten und die dritte lebte im 2. Jahr post operationem.

Nur einmal wurde eine isolierte Rundherd-Metastase operiert Es handelte sich hierbei um einen 63-jährigen Mann, bei dem 1951 ein Siebbeinzell-Carcinom entfernt worden war. 1958, 2 Monate nachdem eine Kontrollaufnahme des Thorax keinen pathologischen Befund ergeben hatte, fand sich bei einer Reihenuntersuchung als Zufallsbefund ein isolierter Rundherd im rechten Mittelfeld. Nach dem feingeweblichen Befund des Operationspräparates handelte es sich um eine Metastase eines carcinoma cylindromatosum. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung lebte der Patient seit einem Jahr beschwerdefrei, es hatte sich jedoch bei der letzten Kontrollaufnahme eine neue Verschattung in der linken Lungenspitze gefunden.

In einem Falle erwies sich ein gut faustgroßer Rundherd, der unter der Verdachtsdiagnose Endotheliom oder Neurinom operiert wurde, als versprengter Schilddrüsentumor mit den Zeichen maligner Entartung. 4 Jahre und 4 Monate nach dem Eingriff erlag der 60-jährige Patient seinen Metastasen.

Einmal fanden wir ein Fibromyxoepitheliom bei einem 44-jährigen Manne. Der Rundherd war nach einer Zufallsentdeckung 1 ½ Jahre beobachtet worden und erwies sich bei der Thorakotomie als inoperabel.

Bei einer 23-jährigen Patientin schließlich, die 14 Tage vor der Krankenhausaufnahme Schmerzen im Halsbereich bekam, fand sich ein apfelgroßer, zum Hilus herabreichender brauner Tumor der 1. Rippe. Histologisch wurde der dringende Verdacht auf Malignität geäußert. Etwa 18 Monate nach der Operation erlag die Frau einem Rezidiv oder einer Metastasierung.

Die benignen Rundherde

1. Granulome

Alle Granulome haben eine Gemeinsamkeit: sie sind Ausdruck eines entzündlichen Geschehens ganz gleich welcher Genese. Jedoch nicht in jedem Falle entstehen sie als Folge einer Infektionskrankheit. Nach Madlener (53) sind als weitere ätiologische Momente auch exogene Reize etwa durch Gase, Öle u.s.f. in Betracht zu ziehen.

Bei der größten Gruppe unter diesen entzündlichen Rundherden handelte es sich um Formen der Tuberkulose. Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß die Begriffe "Rundinfiltrat" (Albert, 1931, 2) und "Rundherd" Fränkel, 1932, 28; Straub, 1932, 77) erstmals auf das Bild des Tuberkuloms angewandt wurden (Alves de Sousa, 3). Diese tuberkulösen Granulome (v.Braman und Mitarb. 12) treten jedoch als Ausdruck grundverschiedener Formen und Stadien des tuberkulösen Krankheitsverlaufes auf, und nicht in jedem Falle scheint uns daher die Bezeichnung Tuberkulom im engeren Sinne gerechtfertigt. Weingärtner (84) teilte die tuberkulösen Rundherde in 4 Gruppen ein:

1. Tuberkulome im eigentlichen Sinne auch in unreifer Form,
2. geschichtete Tuberkulome,
3. scharf begrenzte, käsig-pneumonische Infiltrate,
4. gefüllte Kavernen.

Nach dieser Einteilung ließen sich auch die von uns gefundenen tuberkulösen Rundherde zwanglos einordnen:

1. Tuberkulome	67	
2. Käseherde	14	
3. gefüllte Kavernen	7	
insgesamt	88	= 32,2 % der Gesamtrundherde

Neben diesen tuberkulösen Rundinfiltraten fanden wir

1o unspezifische Granulome und einmal einen Abszess.

Nur in einem Falle wurde der Rundherd durch eine Pilzerkrankung verursacht. Demgegenüber wird gerade im neueren Schrifttum wiederholt auf die wachsende Bedeutung der Pilzinfektionen hingewiesen (Davis und Mitarb. 24; French und Mitarb. 29; Löhr und Soder, 52; Mannes et al.54). Davis fand in 55 % der von ihm unter Granulomen aufgeführten Rundherde (insgesamt 82) verschiedenartige Pilzerkrankungen. Im Vordergrund standen die Coccidioidomykose und die Histoplasmose. French und Mitarbeiter wiesen unter 36 Rundherden in 7 Fällen eine Coccidioidomykose nach.
Ein neuartiges und für die Diagnostik besonders interessantes Krankheitsbild stellt auch das Aspergillom dar (Hoffmann, 42). Es handelt sich hierbei um einen Rundherd, der in den meisten Fällen schon präoperativ abzuklären ist. Der Parasit hat seinen Sitz in einem sackförmig ausgebuchteten Bronchiolus. Zwischen Bronchialwand und Parasit verbleibt jedoch ein Spalt, der die Belüftung des anschließenden Lungengewebes gewährleistet. Der Nachweis dieser Luftsichel als Doppelkontur des Rundherdes im Röntgenbild soll pathognomonisch für das Aspergillom sein.

2. benigne Tumoren

Der prozentuale Anteil benigner Tumoren an allen vorkommenden Lungengeschwülsten wird in sehr verschiedener Höhe angegeben:

Good et al. (33)		16 %
Madlener (53)	zitiert Werte von	2-3 %
	an anderer Stelle	6-12 %
Wense (85)		1o %
nach eigenen Untersuchungen (= 8,1 % der Gesamtrundherde)		14 %

Hochberg und Schacter (4o) teilen die gutartigen Tumoren des Bronchus und der Lunge in folgende Gruppen ein:

1. Epitheliale Tumoren
   a) Papillome
   b) Adenome (!)
2. Mesodermale Tumoren
   a) Gefäßtumoren
   b) intrabronchiale Tumoren (Fibrome, Lipome etc.)
   c) periphere Tumoren (alle extrabronchialen und neurogenen Tumoren sowie Xanthome)
3. Entwicklungsgeschichtlich entstandene Tumoren
   a) Hamartome
   b) Teratome

Der Häufigkeit entsprechend steht nach Madlener (53) und anderen das Chondrom an erster Stelle. Von einigen Autoren wird diese Tumorform auch zu den Hamartomen gezählt (Hasche, 36; Schaefer, 7o).
Schaefer, der unter 33 operierten Rundherden 5 chondromatöse Hamartome fand, teilt diese Geschwulstart nach Matras in folgende Gruppen ein:

1. reine Chondrome (selten)
2. Hamarto-Chondrome, die Epithel- und Knorpelgewebe nebeneinander besitzen
3. Chondroepitheliome = Mischtumoren mit atypischem Epithel- und Knorpelgewebe, manchmal mit Kalkeinlagerungen.

Eine besondere Bedeutung kommt jedoch allen diesen Tumoren nicht zu. Schaefer fand bei seinen Untersuchungen über etwa 6ooo Sektionen aus einem Zeitraum von 25 Jahren nur einmal ein Hamarto-Chondrom.

Wir selbst sahen bei unseren 273 Rundherden 6 Chondrome, die sich jedoch der histologischen Diagnose entsprechend nicht leicht in die obige Einteilung einfügen ließen. Befallen waren nur männliche Patienten im Alter von 39 - 61 Jahren.
Als weitere gutartige Geschwülste der Lungen sahen wir 2 Fibrome und schließlich 14 extrapleural gelegene,

ausschließlich gutartige Neurinome.
Bei diesen letzteren Tumoren erwies sich das anterior-posteriore Röntgenbild bisweilen als unergiebig, während auf den seitlichen Aufnahmen diese Tumoren eindeutig als Rundherde imponierten.

Zusammenfassung

Dieser Arbeit liegen Untersuchungen über 273 operierte Lungenrundherde zu Grunde. In 14o Fällen (= 51,3 %) handelte es sich um Malignome.
Es wurde auf die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten hingewiesen und festgestellt, daß es praktisch keine sicheren Zeichen für den Beweis der Gutartigkeit des Herdes gibt, sofern man etwa von bestimmten Verkalkungszeichen oder der Doppelkontur beim seltenen Aspergillom absieht, die mit großer Wahrscheinlichkeit auf ein Benignom hinweisen. Die einzig erfolgversprechende diagnostische Maßnahme liegt daher in der Probethorakotomie.
Lediglich das Patientenalter läßt möglicherweise gewisse Differenzierungen zu, in dem Sinne, daß bei Patienten unter 4o Jahren die Wahrscheinlichkeit eines benignen Herdes gegeben ist. Unter den 82 Rundherden bei Patienten unter 4o Jahren waren nur 7 Malignome.
Jeder Rundherd bei Patienten über 4o Jahren muß als maligne angesehen werden.

Die größte Gruppe aller vorkommenden Rundherde wurde durch die 129 Carcinome gebildet, auf die wir unser

Hauptaugenmerk richteten. Unter diesen 129 Patienten waren 19 Frauen.
Das Patientenalter schwankte zwischen 3o und 73 Jahren und lag im Mittel bei 55,7 Jahren.
Eine genaue Anamneseangabe ist wegen der unberechenbaren stummen Phase erheblich erschwert. In Einzelfällen dauerte die Vorgeschichte nach den Krankenblättern bis zu 1o Jahren. Die durchschnittliche Anamneselänge lag bei etwa 9 Monaten und war damit deutlich länger als es beim Bronchialcarcinom sonst bekannt ist.

In 25 Fällen (= 19,4 % der Krebse) lag bei der Thorakotomie bereits Inoperabilität vor.
In den ersten Jahren unserer Untersuchungsperiode (1951 - 1954) wurden weit mehr Pneumonektomien als Lobektomien und Segmentresektionen durchgeführt, insgesamt überwogen jedoch die kleineren Eingriffe, was einer guten Operabilität des Rundherdes entspricht. Dagegen lag die Operationsmortalität (Todesfälle unter oder bis zu einem Monat nach der Operation) mit 21,1 % der Resezierbaren auffallend hoch.

Eine Möglichkeit, schon präoperativ gültige Schlüsse auf die Erfolgschancen einer Operation zu ziehen, ergab sich nach unseren Untersuchungen nicht. So konnten wir im Gegensatz zu Rivkin (65), Wassner und Knothe (82)u.a. keine Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Patientenalter aufzeigen (Rivkin fand bei Krebspatienten unter 4o Jahren eine nur sehr kurze Überlebenszeit).
Auch die Anamneselänge ließ keine verläßliche Voraussage zu. Die Vermutung, daß die Krebse mit sehr kurzer Anamnesezeit auch eine kürzere Überlebenszeit haben, ließ sich statistisch nicht hinreichend sichern.
Dagegen war es statistisch signifikant, daß die Fälle mit einer Anamnesezeit von 1 - 3 Monaten in wesentlich höherem Maße bei der Thorakotomie schon inoperabel waren (bis zu 3o %) als die Fälle mit längerer Anamnese.

Die größte Operabilität (95 %) fand sich bei Anamnesezeiten zwischen 13 und 24 Monaten. Bei diesen Fällen war jedoch auch der Prozentsatz der Pneumonektomien am größten. Und wie sehr tatsächlich die Größe des operativen Eingriffs für die Überlebenschancen besonders in den ersten Jahren nach der Operation von Einfluß war, konnten wir in Übereinstimmung mit den meisten uns bekannten Autoren feststellen: von den pneumonektomierten Patienten überlebten das zweite postoperative Jahr nur 16,7 %, von den Patienten mit kleineren Eingriffen 38,6 %.

Von größter Bedeutung für die Überlebenschancen war die histologische Struktur der Rundkrebse entsprechend ihren unterschiedlichen Malignitätsstufen. Als Prüfstein der Malignität galt die Wachstumsgeschwindigkeit mit ihren 3 Kriterien: Anamneselänge, Operabilität und Überlebenszeit. Die "gutartigste" Krebsform war danach das Plattenepithelcarcinom, es folgten etwa auf gleicher Stufe das Adeno-Ca und das großzellige Ca, sodann die Mischformen, und auf der höchsten Stufe standen die undifferenzierten und kleinzelligen Carcinome.
Eine Gegenüberstellung der unreif-kleinzelligen Krebse einerseits und der reifen Formen andererseits erbrachte auffallende Unterschiede:

	reife Ca	unreife Ca
durchschnittliche Anamneselänge	1o,2 Mo	6,1 Mo
operabel waren	92 %	84 %
Pneumonektomien bei	35 %	48 %
Von den Operabelen überlebten das 2. Jahr	33,2 %	6,7 %
das 5. Jahr	11,1 %	- -
mittlere Überlebenszeit der Verstorbenen	18 Mo	9 Mo
Halbwertszeit aller Operierten	16 Mo	6 Mo

Die Heilungsaussichten und mithin die Operationschancen waren demnach bei den unreifen Krebsen praktisch gleich O.

Eine Möglichkeit, diese Fälle mit hinreichender Sicherheit schon vor der Operation auszuschließen, sahen wir nicht. Durch eine Früherkennung und rechtzeitige Operation ließe sich nur die Prognose der reifen Krebsformen theoretisch verbessern. Für die unreifen Carcinome wäre ein "Wettlauf mit der Zeit" (Stelzner) bedeutungslos.

Obschon in unserem Material die prognostisch infausten kleinzelligen und unreifen Carcinome nur gut 1/6 aller vorkommenden Rundkrebse ausmachten, zeigte ein Vergleich mit anderen Untersuchungen über das Bronchialcarcinom, daß unsere Rundkrebse trotz ihrer eindeutig besseren Operabilität deutlich schlechtere Heilungsaussichten hatten:

	Bronchialcarcinom	Rundkrebs
Anamneselänge	3 - 7 Mo	9 Mo
Operabilität	5o - 7o %	1oo %
Resezierbarkeit	2o - 4o %	8o,6 %
Operationsmortalität	um 17 %	21,8 %
5-Jahres-Heilungen	um 2o %	9,2 %

Während die durchschnittliche Überlebensdauer des operierten Bronchialcarcinoms von Wagenfeld (8o) mit 27,5 Monaten, von Boyd (11) mit 27,9 Monaten angegeben wird, betrug die mittlere Überlebenszeit unserer operierten und inzwischen verstorbenen Patienten nur 16,4 Monate.
Diese Ergebnisse scheinen die Auffassung von Salzer (68) zu bestätigen, nach der die peripheren Bronchialcarcinome eine schlechtere Prognose haben sollen als die zentralen. (Salzers operierten und inzwischen verstorbenen Träger peripherer Krebse hatten eine durchschnittliche Überlebensdauer von nur 9,6 Monaten.) Auch Linder (51) fand bei seinen Rundkrebsen eher schlechtere Heilungsaussichten als vom Lungenkrebs allgemein bekannt sind. Eine Ursache dieser schlechteren Prognose der peripheren Rundkrebse könnte in der längeren stummen Phase und in

der vermehrten Neigung zu hämatogenen Fernmetastasen zu suchen sein (Salzer).
Dennoch scheinen sich die Aussichten auf Dauerheilungen auch bei einer früheren Erfassung nicht zu bessern. Das Schicksal des Kranken ist durch den Malignitätsgrad des Tumors schon bei dessen Entstehung bestimmt (Stelzner). Während die einen Krebse bereits wenige Wochen nach der Erkennung inoperabel sind, waren eine wesentlich größere Gruppe noch nach 13 - 24-monatiger Anamnese makroskopisch radikal operabel.

Die angesichts eines jeden Rundherdes auftretende Frage: Malignom oder Benignom ist nach unseren Untersuchungen noch durch die Frage nach dem Malignitätsgrad zu erweitern. Eine Klärung dieser Fragen ist in den allermeisten Fällen nur durch die Probethorakotomie herbeizuführen, die in Anbetracht der Tatsache, daß über die Hälfte aller unserer Rundherde bösartig war, ohnehin anzustreben ist. (Die Operationsmortalität für die Gesamtheit der gutartigen und bösartigen Rundherde wird in der Literatur zwischen 1,3 und 4,3 % angegeben (Good und Mitarbeiter, 33; Linder, 51; Wense, 85).)

Erst nach Kenntnis des histologischen Befundes ist unter Berücksichtigung anderer Faktoren wie Anamnesedauer, Ausdehnung des Tumors oder auch Alter und Konstitution des Patienten eine gewisse Beurteilung des voraussichtlichen Verlaufes der Krebskrankheit möglich.

A N H A N G

A) Zusammenstellung der malignen Rundherde
und tabellarische Auswertung der
Untersuchungsergebnisse

B) Mathematisch - Statistische
Untersuchungen

C) Literaturverzeichnis

Zusammenstellung der malignen Rundherde

I. Plattenepithel - Carcinome

	Patient	Alter	Geschlecht	Op. Jahr	Anamnese	Überlebenszeiten verst.	lebend
1	E.E.	49	w	51 P	9 Mo	17 Mo	-
2	A.M.	64	m	51 L	24 Mo	18 Mo	-
3	H.H.	46	m	51 P	6 Mo	3 Mo	-
4	K.G.	46	m	51 P	24 Mo	7 Mo	-
5	E.S.	57	w	51 P	4 Jahre	3 Mo	-
6	W.B.	6o	m	51 S	3 Mo	19 Mo	-
7	A.W.	54	m	51 P	12 Mo	15 Mo	-
8	C.G.	59	m	51 L	14 Tage	2o Mo	-
9	F.S.	56	m	51 P	36 Mo	6 Mo	-
1o	A.B.	63	m	57 P	- -	2 Mo	-
11	W.M.	64	m	52 P	18 Mo	6 Mo	-
12	W.J.	57	m	52 L	24 Mo	3'11 J	-
13	H.B.	53	m	52 L	5 Mo	27 Mo	-
14	E.W.	65	m	52 inop.	18 Mo	- -	-
15	P.A.	64	m	52 L	24 Mo	6 Mo	-
16	B.K.	6o	m	52 P	6 Mo	p.Op.	-
17	G. Sch.	61	m	52 L	24 Mo	4 Mo	-
18	A.B.	54	m	54 P	15 Mo	- -	5' 3 J
19	B.H.	57	m	58 L	12 Mo	- -	9 Mo
2o	B.R.	42	w	58 L	4 Mo	- -	11 Mo
21	E.H.	56	m	51 P	12 Mo	4'11 J	-
22	E.St.	53	w	51 P	8 Mo	p.Op.	-
23	O.R.	56	m	51 P	4 Jahre	5 Mo	-
24	H.L.	63	m	53 P	6 Mo	p.Op.	-
25	A.Chr.	58	m	53 P	13 Mo	- -	-
26	L.M.	61	m	53 L	4 Mo	p.Op.	-
27	G.V.	57	m	53 P	14 Mo	5' 5 J	-
28	O.W.	61	m	53 L	5 Mo	p.Op.	-
29	H.C.	73	m	53 P	4 Mo	p.Op.	-
3o	M.Sch.	55	w	54 L	1 Mo	2' 6 J	-
31	W.R.	65	m	54 inop.	12 Mo	- -	-
32	W.F.	57	m	54 L	3 Mo	- -	5'-- J
33	F.R.	5o	m	54 P	3 Mo	18 Mo	-
34	E.P.	59	m	55 S	- -	3'1o J	-
35	Chr.B.	48	m	55 P	6 Mo	- -	4' 2 J
36	H.R.	61	m	55 P	6 Mo	p.Op.	-
37	A.D.	66	m	57 L	5 Mo	15 Mo	-
38	C.S.	59	m	53 P	12 Mo	1 Mo	-
39	G.G.	52	m	58 P	24 Mo	- -	1'-- J
4o	H.K.	63	m	58 L	6 Mo	- -	-
41	H.K.	52	m	58 L	12 Mo	p.Op.	-
42	W.B.	58	m	57 S	4 Mo	3 Mo	-
43	H.K.	62	m	57 L	12 Mo	- -	2' 1 J
44	R.K.	55	m	58 L	- -	- -	11 Mo
45	J.S.	52	m	53 inop.	4 Mo	- -	-
46	H.W.	54	w	58 L	1o Jahre	- -	13 Mo
47	F.R.	63	m	56 L	24 Mo	2o Mo	-
48	I.Chr.	38	w	51 L	5 Mo	3 J	-
49	F.N.	48	m	54 P	- -	p.Op.	-

II. Adenocarcinome

Patient		Alter	Geschlecht	Op. Jahr	Anamnese	Überlebenszeiten verst.	lebend
5o	F.C.	52	m	51 L	9 Mo	3' 1o J	-
51	W.D.	56	m	52 P	9 Mo	p.Op.	-
52	H.R.	63	m	58 S	24 Mo	- -	18 Mo
53	A.A.	48	m	53 P	3 Mo	- -	6 J
54	M.P.	47	m	58 L	12.Mo	1o Mo	-
55	A.P.	52	w	56 L	8 Jahre	19 Mo	-
56	E.P.	37	w	57 S	12 Mo	- -	-
57	H.D.	46	w	57 L	- -	- -	2o Mo

III. Großzellige Carcinome

58	E.K.	52	m	51 L	7 Mo	- -	8 J
59	D.H.	64	w	52 P	18 Mo	p.Op.	-
6o	K.L.	63	m	55 L	19 Mo	- -	4' 3 J
61	W.T.	61	m	53 L	3 Mo	21 Mo	-
62	G.B.	59	m	54 L	9 Mo	3 Mo	-
63	W.R.	53	m	57 L	1 Mo	2 Mo	-
64	W.G.	56	m	57 L	24 Mo	7 Mo	-
65	E.S.	64	m	58 L	6 Wochen	- -	17 Mo
66	M.K.	55	m	58 inop.	6 Mo	- -	-
67	K.S.	58	m	56 L	4 Mo	- -	3' 1 J
68	K.K.	6o	w	56 S	5 Mo	- -	2' 1o J

IV. Mischformen

69	A.B.	56	m	52 P	12 Mo	p.Op.	-
7o	W.G.	59	m	57 L	5 Mo	- -	2 J
71	F.G.	62	m	51 L	12 Mo	2 Mo	-
72	G.H.	56	m	53 L	6 Mo	8 Mo	-
73	P.A.	56	m	53 P	1 Mo	14 Mo	-
74	H.H.	52	m	53 L	9 Mo	p.Op.	-
75	W.L.	58	m	54 P	5 Mo	26 Mo	-
76	K.V.	65	m	54 L	1o Mo	p.Op.	-
77	E.F.	54	m	56 L	5 Jahre	8 Mo	-
78	J.Sch.	51	m	57 L	3 Mo	p.Op.	-
79	E.N.	52	m	53 L	1o Mo	4' 4 J	-
8o	O.S.	55	m	58 P	2 Mo	- -	17 Mo
81	G.J.	58	m	58 L	24 Mo	- -	19 Mo
82	U.H.	68	m	58 L	6 Mo	13 Mo	-
83	F.P.	51	w	56 inop.	7 Mo	- -	-
84	H.D.	48	m	56 inop.	1o Jahre	- -	-
85	F.R.	6o	m	58 L	4 Mo	- -	18 Mo
86	H.R.	54	m	57 inop.	- -	- -	-

VII. Nichtkrebse

Patient	Alter Geschlecht	Op. Jahr	Anamnese	Überlebenszeiten verst.	lebend
Adenome					
13o M.E.	53 w	51 P	1o Mo	- -	8' 7 J
131 O.G.	59 w	52 P	6 Mo	- -	6'11 J
132 A.U.	68 w	58 L	33 Mo	- -	8 Mo
133 G.F.	57 m	55 S	- -	- -	-
Sarkome					
134 A.W.	48 w	54 Exst.	1 Mo	3 Mo	-
135 H.U.	3o w	58 L	1 Mo	- -	13 Mo
136 E.B.	44 w	51 Exst.	- -	- -	-
Metastase eines Siebbein - Ca					
137 P.E.	63 m	58 L	3 Mo	- -	1o Mo
maligner Schilddrüsentumor					
138 E.E.	6o m	51 Exst.	24 Mo	4' 4 J	-
Fibromyxoepitheliom					
139 G.F.	44 m	51 inop.	18 Mo	- -	-
brauner Tumor der 1. Rippe					
14o I.N.	23 w	54 Exst.	14 Tage	18 Mo	-

131) histologisch
132) maligne
133)

134 = Spindelzell - Sa
135 = Lympho - Sa
136 = Fibro - Sa

Zusammenfassung aller Carcinome

Summe		Alter		
♂	11o	♂ 3o - 73	⌀ 56,2	Jahre
♀	19	♀ (5)38 -64	⌀ 51,7	Jahre
	129		⌀ 55,7	Jahre

Anamnesedauer

♂	14 Tage bis 26 Monate	⌀ 9,1 Mo
♀	1 bis 18 Monate	⌀ 7,7 Mo
		⌀ 8,9 Mo

(6 ♂ hatten 3 bis 1o Jahre Anamnese)
(3 ♀ hatten 4 bis 1o Jahre Anamnese)
(9 ♀ Patienten hatten keine Anamneseangaben)

	♂	♀	Ges.
Inoperabel	21	4	25 (= 19,4 %)
Operabel	89	15	1o4 (= 8o,6%)
verstorben	67	1o	77 (= 74,o %)
lebend	2o	4	24 (= 23,1 %)
verschollen	2	1	3 (= 2,9 %)
	11o	19	129

Operationen und Überlebenszeiten

	Pneumonekt.	Lobekt. u. Segm.-res.	Gesamtzahlen
1951-1954	4o	26	66
1955-1958	5	33	38
zusammen	45	59	1o4
verschollen	1	2	3
Alter im ⌀	54,o J	56,5 J	55,7 J
Anamnese im ⌀	9,5 Mo	8,8 Mo	8,9 Mo
es überlebten			
den 1. Monat	29 von 44	5o von 57	79 von 1o1 =78,2%
den 6. Monat	23 von 44	43 von 57	66 von 1o1 =65,3%
das 1. Jahr	16 von 44	37 von 57	53 von 1o1 =52,5%
das 2. Jahr	7 von 42	17 von 43	24 von 85 =28,2%
das 3. Jahr	5 von 41	1o von 34	15 von 75 =2o,o%
das 4. Jahr	5 von 41	5 von 28	1o von 69 =14,5%
das 5. Jahr	3 von 39	3 von 26	6 von 65 = 9,2%

Altersaufteilung

Alter	Zahl ♂	Zahl ♀	Anamnese inop. in Mo		es überlebten bisher das 1.Jahr	das 2.Jahr	das 5.Jahr
5 Jahre	-	1	6	-	1	-	-
3o Jahre	1	-	6	-	1	-	-
35 - 39	-	3	7,7	1	1	1	-
4o - 44	4	2	8,2	3	2	1 (1)	- (1)
45 - 49	11	3	8,5	3	5	2 (1)	1 (2)
5o - 54	2o	4	8,o	3	11	5 (2)	2 (2)
55 - 59	37	4	7,6	1o	17	1o (4)	3 (6)
6o - 64	29	2	1o,3	3	13	5 (4)	- (8)
65 - 69	7	-	9,o	2	2	-	-
7o - 73	1	-	4	-	-	-	-
	11o	19		25	53	24 (12)	6 (19)

Anamneselängen

Monate	Zahl ♂	Zahl ♀	Alter	inop.	P.L.+S.		es überlebten bisher das 1.Jahr	das 2.Jahr	das 5.Jahr
1- 3	25	1	55,5	8	6	12	12	5 (2)	2 (4)
4- 6	29	6	55,o	5	11	19	14	7 (2)	- (5)
7-12	23	6	55,3	5	12	12	11	5 (2)	1 (3)
13-24	19	1	57,8	1	1o	9	9	4 (3)	2 (4)
üb.24	7	3	52,8	3	4	3	3	1 (1)	- (1)
ohne Angab.	7	2	51,o	3	2	4	4	2 (2)	1 (2)
	11o	19		25	45	59	53	24 (12)	6 (19)

(Die eingeklammerten Werte beziffern die Zahl der lebenden Patienten, die noch die Chance haben, das 2. oder 5. Jahr zu überleben.)

Zusammenfassung der reifen Krebsformen

Summe	Alter	
♂ 73	♂ 46 - 73	⌀ 57,3 Jahre
♀ 13	♀ 38 - 64	⌀ 52,9 Jahre
86		⌀ 56,7 Jahre

Anamnesedauer

♂ 14 Tage bis 24 Monate	⌀ 1o,7 Mo
♀ 1 bis 18 Monate	⌀ 7,7 Mo
	⌀ 1o,2 Mo

(4 o hatten eine Anamnese von 3 - 1o Jahren)
(3 ♀ hatten eine Anamnese von 4 - 1o Jahren)
(bei 6 Patienten fand sich keine Anamneseangabe.)

	♂	♀	Ges.
inoperabel	6	1	7 (= 8,1 %)
operabel	67	12	79 (= 91,9 %)
verstorben	48	7	55 (= 69,6 %)
lebend	17	4	21 (= 26,6 %)
verschollen	2	1	3 (= 3,8 %)
	73	13	86

Operationen und Überlebenszeiten

	Pneumonekt.	Lobekt. u. Segm.-res.	Gesamtzahlen
1951-1954	25	21	46
1955-1958	5	28	33
zusammen	3o	49	79
Alter im ⌀	56,o J	56,9 J	56,7 J
Anamnese im ⌀	1o,8 Mo	9,5 Mo	1o,2 Mo
verschollen	1	2	3
es überlebten			
den 1. Monat	2o von 29	41 von 47	61 von 76 = 8o,3 %
den 6. Monat	15 von 29	36 von 47	51 von 76 = 67,1 %
das 1. Jahr	12 von 29	31 von 47	43 von 76 = 56,6 %
das 2. Jahr	6 von 27	15 von 36	21 von 63 = 33,3 %
das 3. Jahr	5 von 26	1o von 28	15 von 54 = 27,8 %
das 4. Jahr	5 von 26	4 von 23	9 von 49 = 18,4 %
das 5. Jahr	3 von 24	2 von 21	5 von 45 = 11,1 %

Altersaufteilung

Alter	Zahl ♂ ♀	Anamnese in Mo	inop.	es überlebten bisher das 1. Jahr	das 2.Jahr	das 5.Jahr
35 - 39	- 2	8,5	-	1	1	-
40 - 44	- 1		-	1	- (1)	- (1)
45 - 49	8 2	10,4	1	4	3	1 (2)
50 - 54	14 4	8,8	3	10	5 (2)	2 (2)
55 - 59	24 2	9,0	1	15	9 (4)	2 (6)
60 - 64	21 2	11,3	-	10	3 (3)	- (6)
65 - 69	5 -	10,2	2	2	-	-
70 - 73	1 -	4	-	-	-	-
	73 13		7	43	21 (10)	5 (17)

Anamneselängen

Monate	Zahl ♂ ♀	Alter	inop.	P. L+S.	es überlebten bisher das 1.Jahr	das 2.Jahr	das 5.Jahr
1- 3	11 1	57,2	--	3 9	11	4 (2)	2 (3)
4- 6	20 3	57,3	2	6 15	10	6 (2)	- (5)
7-12	16 4	54,3	2	8 10	8	5 (1)	1 (2)
13-24	17 1	58,8	1	8 9	9	4 (3)	2 (4)
üb.24	4 3	53,9	1	3 3	2	- (1)	- (1)
ohne Angab.	5 1	54,1	1	2 3	3	2 (1)	- (2)
	73 13		7	30 49	43	21 (10)	5 (17)

(Die eingeklammerten Werte beziffern die Zahl der noch lebenden Patienten, die die Chance haben, das 2. oder 5. Jahr noch zu überleben.)

Zusammenstellung der unreifen Krebsformen

Summe

♂ 22
♀ 3

25

Alter

♂ 3o - 65 Ø 54,9 Jahre
♀ (5) 39 und 48 Jahre

Ø 54 Jahre

Anamnesedauer

♂ 6 Wochen - 12 Monate (1 ♂ hatte 21 Monate)
♀ 6 Monate (1 ♂ ohne Anamneseangaben)

Ø 6,1 Monate

	♂	♀	Ges.
Inoperabel	3	1	4 (= 16 %)
Operabel	19	2	21 (= 84 %)
verstorben	16	2	18 (= 85,7 %)
lebend	3	-	3 (= 14,3 %)
	22	3	25

Operationen und Überlebenszeiten

	Pneumonekt.	Lobekt. u. Segm.-res.	Gesamtzahlen
1951-1954	12	5	17
1955-1958	-	4	4
	12	9	21
Alter	54,4 J	53,6 J	54 Jahre
Anamnese im Ø	5,7 Mo	5,3 Mo	
es überlebten			
den 1. Monat	6 von 12	8 von 9	14 von 21 (= 66,7%
den 6. Monat	5 von 12	6 von 9	11 von 21 (=52,4 %)
das 1. Jahr	2 von 12	5 von 9	7 von 21 (=33,3 %)
das 2. Jahr	keiner	2 von 6	2 von 18 (=11,1 %)
das 3.4.5. Jahr		(1 von 5)	1 von 17 (= 5,9 %)

Altersaufteilung

Alter	Zahl ♂ ♀	Anamnese in Mo	inop.	es überlebten bisher das 1.Jahr	das 2.Jahr	das 3.u.5.Jahr
5 Jahre	- 1	6	-	1	-	-
3o Jahre	1 -	6	-	1	-	-
35 - 39	- 1	6	1	-	-	-
4o - 44	2 -	1/21	-	-	-	-
45 - 49	1 1	6	-	1	-	-
5o - 54	4 -	4,8	-	1	-	-
55 - 59	6 -	5,6	1	(1	1	1)
6o - 64	6 -	8,3	2	2	1 (1)	- (1)
65 - 69	2 -	6,o	-	-	-	-
	22 3		4	7	2 (1)	1 (1)

Anamneselängen

Monate	Zahl ♂	♀	Alter	inop.	P.	L.	es überlebten bisher das 1.Jahr	das 2.Jahr	das 3.u.5.Jahr
1- 3	6	-	55,2	-	3	3	1	1	- (1)
4- 6	7	3	48,9	2	5	3	3	-	-
7-12	7	-	59,7	2	3	2	2	- (1)	- (1)
13-24	1	-	43	-	1	-	-	-	-
ohne Angab.	1	-	57	-	-	1	(1	1	1)
	22	3		4	12	9	7	2 (1)	1 (2)

Carcinome ohne histologischen Befund

	Summe	Alter	Anamnesedauer
♂	15	4o - 62 J ⌀ 52,4 J	14 Tage bis 26 Monate
♀	3	42 - 59 J ⌀ 52,3 J	9 und 12 Monate
	18	⌀ 52,3 J	⌀ 6,7 Monate

(2 ♂ hatten 3 Jahre Anamn.)
(2 Patienten ohne Angaben)

	♂	♀	Ges.		
inoperabel	12	2	14	(= 77,8 %)	sämtlich verstorben.
operabel	3	1	4	(= 22,2 %)	

Altersaufteilung

Alter	Zahl ♂	♀	Anamnese in Mo	inop.	es überlebten den 6.Monat	das 1.Jahr	das 2.Jahr
4o - 44	3	1	5,3	3	1	1	1
45 - 49	2	-	2/6	2	-	-	-
5o - 54	1	-	16	-	1	-	-
55 - 59	7	2	3,4	8	1	1	-
6o - 64	2	-	3/6	1	1	1	1

Anamneselängen

Monate	Zahl ♂	♀	Alter	inop.	P.	L.			
1- 3	8	-	52,8	8	-	-	-	-	-
4- 6	2	-	49/6o	1	-	1	1	1	1
7-12	-	2	42/49	1	1	-	1	1	-
13-24	1	-	53	-	1	-	1	-	-
üb.24	3	-	5o,3	2	1	-	1	1	1
ohne Angab.	1	1	56/57	2	-	-	-	-	-
	15	3		14	3	1	4	3	2

Mathematisch - Statistische Untersuchungen

I. Fragestellung:

Besteht eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Anamneselänge und der Operabilität ?

Anamnese	inoperabel	operabel	Summe
1 - 3 Mo	x) 8 xx) 4,7667 xxx) 2,1932	18 21,2333 o,4923	26
4 -24 Mo	11 15,4 1,2571	73 68,6 o,2822	84
üb.24 Mo	3 1,8333 o,7425	7 8,1667 o,1667	1o
Summe	22	98	12o

x) = Patientenzahlen,
xx) = Erwartungswert im Falle von Unabhängigkeit,
xxx) = Quadrat der Differenzen dividiert durch den Erwartungswert.

Die Summe der 6 Quotienten = $X^2 = 5,134o$

Ergebnis: Da X^2 kleiner ist als 5,99 , ist die leichte Abhängigkeit, die die Übersicht zeigt, statistisch nicht hinreichend gesichert.

II. Fragestellung:

Sind die Tumoren mit sehr kurzer Anamnese in signifikant höherem Maße inoperabel als die Tumoren mit einer Anamnesezeit von 4 - 24 Monaten ?
Anamnesezeiten über 24 Monaten sagen über die Malignität des Tumors nichts aus.

Anamnese	inoperabel	operabel	Summe
1 - 3 Mo	$x_{11} = 8$	$x_{12} = 18$	26
4 -24 Mo	$x_{21} = 11$	$x_{22} = 73$	84
Summe	19	91	11o

Formel 1 (für die Vierfelder - Tafel)

$$X^2 = \frac{(x_{11}\, x_{22} - x_{12}\, x_{21}) \cdot N}{(x_{11}+x_{12})(x21+x_{22})(x_{11}+x_{21})(x_{12}+x_{22})}$$

$$X^2 = \frac{16\ 389\ 560}{3\ 776\ 136} = 4{,}34$$

Ergebnis : X^2 liegt über 3,84
Es ist damit die Annahme der Unabhängigkeit auszuschließen und eine Abhängigkeit in dem Sinne anzunehmen, daß die Fälle mit sehr kurzer Anamneseziet (1 - 3 Monate) in signifikant höherem Maße inoperabel sind als die Patienten mit einer Anamnesezeit von 4 - 24 Monaten.

III. Fragestellung :

Sind die Plattenepithelcarcinome in einem höherem Maße bei der Thorakotomie operabel als die unreif-kleinzelligen Carcinome ?

	Plattenepithel Carcinome	unreif-klein-zellige Ca	Summe
operabel	46	14	60
inoperabel	3	3	6
Summe	49	17	66

Ausrechnung nach der Formel 1 :

$$X^2 = \frac{608\ 256}{299\ 880} = 2{,}03$$

Ergebnis : Da X^2 den Wert 3,84 nicht überschreitet, ist die Unabhängigkeit statistisch nicht auszuschliessen. Die bessere Operabilität der Plattenepithelcarcinome ist daher statistisch nicht signifikant.

IV. Fragestellung :

Besteht eine Abhängigkeit zwischen der Histologie des Tumors und der Operabilität ?

	Plattenepithel Carcinome	unreif-klein-zellige Ca	Summe
p.op. Verstorbene	9	5	14
Überlebende	35	9	44
Summe	44	14	58

Ausrechnung nach der Formel 1:

$$X^2 = \frac{512488}{379456} = 1{,}35$$

Ergebnis : Da X^2 unter 3,84 liegt, ist die Annahme der Abhängigkeit statistisch nicht gesichert.

V. Fragestellung :

Besteht eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Anamneselänge und der Überlebenszeit des Rundkrebsträgers ?

Durchtestung nach dem Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten ϱ_b

Formel 2

$$\varrho_b = \frac{\frac{1}{6}(n^3 - n) - S(d_i^2) - T' - U'}{\sqrt{\left\{\frac{1}{6}(n^3-n) - 2T'\right\} \cdot \left\{\frac{1}{6}(n^3-n) - 2U'\right\}}}$$

n = Anzahl der Patienten = 74
(unter Fortfall der unter der Operation Verstorbenen und der Inoperablen.)

kürzeste Anamnese = Rangnummer 1
längste Anamnese = Rangnummer 74
kürzeste Überlebenszeit = Rangnummer 1
längste Überlebenszeit = Rangnummer 74

d_i^2 = Quadrat der Differenzen der Rangnummern

$S(d_i^2)$ = Summe der Quadrate = 76500,50

$T' = \frac{1}{12} S (t_i^3 - t_i) = \frac{1}{12} \cdot 3792$

$U' = \frac{1}{12} S (u_i^3 - u_i) = \frac{1}{12} 520$

t_i = Länge der ties bei den Anamnesezeiten,

u_i = Länge der ties bei den Überlebenszeiten.

$$\varrho_b = \frac{\frac{1}{6}\,405150 - 76500{,}50 - \frac{1}{12}\,3792 - \frac{1}{12}\,520}{\sqrt{\left\{\left(\frac{1}{6}(405150) - \frac{1}{6}\,3792\right)\right\}\left\{\left(\frac{1}{6}\,405150 - \frac{1}{6}\cdot 520\right)\right\}}}$$

$$\varrho_b = \frac{-56009}{402991} = -0{,}139$$

Ergebnis : Die Stichprobe zeigt, daß ein geringer Einfluß zu bestehen scheint, in dem Sinne, daß eine kürzere Anamnesezeit eine längere Überlebenszeit nach sich zieht.
Die Abweichung des Faktors ϱ b von Null ist jedoch statistisch nicht signifikant, so daß die Annahme der Unabhängigkeit zwischen der Anamneselänge und der Überlebenszeit nicht auszuschließen ist.

VI. Fragestellung :

Ist es statistisch signifikant, daß die relativ gutartigeren Plattenepithel-Carcinome eine längere Anamnese haben als die unreif-kleinzelligen Krebse?

Untersuchungsmethode : Test nach Wilcoxon

Vergleich der Anamnesezeiten von 45 Plattenepithel-Ca
und 17 unreifen Ca

Kürzeste Anamnesezeit = Rangnummer 1
längste Anamnesezeit = Rangnummer 62

Summe der Rangzahlen für die Plattenepithel-Ca = 1515
Summe der Rangzahlen für die unreifen Krebse = 438

Formel 3

$$W = \frac{u + \frac{1}{2} - \frac{1}{2}gh}{\sqrt{\frac{gh\left\{(h+g)^3 - (1a_1 + 2^3a_3 + 3^3a_3 + 4^3a_4 + \ldots)\right\}}{12\,(g+h)\,(g+h-1)}}}$$

g = Zahl der ersten Vergleichsserie = 45
h = Zahl der zweiten Vergleichsserie = 17
u = Anzahl der Invasionen
= Summe der Rangzahlen (438) - $h \frac{h+1}{2}$ = 285

i	a_i	i^2	i^3	$a_i \cdot i^3$
1	12	1	1	12
2	3	4	8	24
4	2	16	64	128
6	1	36	216	216
7	1	49	343	343
1o	1	1oo	1ooo	1ooo
13	1	169	2197	2197
				392o

$1a_1 + 2^3a_2 + 3^3a_3 + \ldots$ = Summe der $a_i \cdot i^3$ = 392o

$$W = \frac{-97}{\sqrt{\frac{179\,322\,12o}{45\,384}}} = -1,543$$

Aus dem Ergebnis: W(ahrscheinlichkeit) = -1,543
ergibt sich nach den Tabellen (van der Waerden)
für Φ ein Wert von o,o614 ;
dementsprechend ist 2Φ = o,1228

Ergebnis : Der Wert von 2Φ bedeutet eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 12,28 % für die Annahme, daß die kleinzelligen Carcinome eine kürzere Anamnesezeit haben als die Plattenepithel-Krebse. Da dieser Wert über 5 % liegt, ist die Abhängigkeit der Anamnesezeit vom histologischen Zellbild statistisch nicht gesichert.

VII. Fragestellung:

Ist es statistisch signifikant, daß die relativ gutartigeren Plattenepithel-Carcinome eine längere Überlebenszeit haben als die unreif-kleinzelligen Krebse?

Untersuchungsverfahren : Test nach Wilcoxon
gemäß Formel 3

g = Summe der Plattenepithel - Carcinome = 44
h = Summe der unreif kleinzelligen Ca = 21
65

kürzeste Überlebenszeit = Rangnummer 1
längste Überlebenszeit = Rangnummer 65

Summe der Rangzahlen beim Plattenepithel-Ca = 1556,5
Summe der Rangzahlen beim unreifen Carcinom = 588,5

$$u = 17o - h\,\frac{h+1}{2} = 357,5$$

i	a_i	i^2	i^3	$a_i \cdot i^3$
1	19	1	1	19
2	7	4	8	56
3	4	9	27	1o8
4	1	16	64	64
16	1	256	4o96	4o96
				4343 = $(1a_1 + 2^3a_2 + \ldots)$

$$W = \frac{-\,1o4}{\sqrt{\frac{249\,74o\,568}{49\,92o}}} = -\,1,47o$$

$\Phi(-1,47o) = o,o7o8$

$2\Phi(-1,47o) = o,1416$

Ergebnis: Mit dem Wert von 2Φ bleibt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 14,16 %. Damit ist der fragliche Effekt statistisch nicht hinreichend gesichert.
Der Test zeigt, daß mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von etwa 86 % damit zu rechnen ist, daß der Träger eines unreifen Rundkrebses eine kürzere Überlebenszeit hat als der Träger eines Plattenepithelcarcinoms.

Literaturverzeichnis

1. Abeles, Hans und Aaron D. Chaves
The Significance of Calcification in Pulmonary Coin Lesion.
Radiology 58 : 199 (1952)

2. Albert, A.
Mehrfache tuberkulöse Rundinfiltrate.
Beitr. Klin. Tbk. 78: 647 (1931)

3. Alves de Sousa, Mario
Tuberkulome der Lungen.
Benno Schwabe, Stuttgart, Basel 1956

4. Anacker, Hermann
Die Frühdiagnose des Lungenkrebses.
Röntgenblätter 1o:374 (1957)

5. Beaver, David L. and John L. Shapiro
A Consideration of Chronic Pulmonary Parenchymal Inflamation and Alveolar Cell Carcinoma with Regard to a Possible Etiologic Relationship.
Amerik. J. Med. 21: 879 (1956)

6. Becker, W. H. und H. Müller
Der Wert der Geschwulstanamnesedauer für die Operabilität und Prognose beim Bronchial - Carcinom.
Ärztl. Wschr. 31: 7o5 (1955)

7. Becker, H. W. u. W. Knothe
Schirmbildverfahren in der Früherfassung des Bronchialcarcinoms.
Thoraxchirurgie 3: 498 (1956)

8. Blaha, H.
Über intrathorakale Echinokokkuszysten.
Schweiz.Z.Tbk 12: 279 (1955) Ztr. Org. 142: 36 (1956)

9. Blaha, Herbert
Erfassung des Bronchial - Carcinoms.
Münchner Med. Wschr. 1958: 534

1o. Boyce, F.F.
zit. bei Trimble; Dis.Chest.24: 626 (1953)

11. Boyd, David P.
Carcinoma of the Lung.
Surg. Clin. N. Amerik. 39 : 677 (1959)

12. von Bramann C., K. Plenge, I. Zadek
Die Diagnose und Therapie umschriebener, chronischer, benigner Lungenherde.
Dtsch. Med. J. 1955 : 238

13. Branscheid, Friedrich und Albert Schröder
Das Bild des Bronchialcarcinoms bei der ersten Röntgenuntersuchung.
Btr. Klin. Tbk. 116: 523 (1957)

14. Brantigan, O.C. and C.Y. Hadidian
Cancer of the Lung.
Am. Surgeon 21 : 851 (1955); Ztr. Org. 142: 15o (1956)

15. Brednow, W.
Maskierte Bronchialcarzinome.
Med. Klin. 52 : 1 : 698 (1957)

16. Brewer, Lyman A., Wilfred M.G. Jones, Frank S. Dolley
Nonmalignant Intrathoracic Lesions Simulating Bronchiogenic Carcinoma.
J. Thor. Surg. Vol 17, 4 : 439 (1948)

17. Brewer, Lyman A., Angel F. Bai, John N. Little and Gregoria Rabago y Pardo
Carcinoma of the Lung
J. Amerik. Med. Ass. Vol. 166, March 8 (1958)

18. O'Brien, Tuttle, Ferkaney
zit. bei Trimble und Editorial.
S. Clin. North America 28 : 1313 (1948)

19. Brunner, A.
Das Tuberkulom und seine praktische Bedeutung.
Thoraxchirurgie 1 : 4 (1953)

20. Brunner, A.
Die Rundherde in der Lunge und ihre praktische Bedeutung.
Dtsch. Med. Wschr. 1955 : 14

21. Collier, Fred C.; W.S. Blakemore; R.H. Kyle; H.T. Enterline; C.K. Kirby; J. Johnson
Carcinoma of the Lung: Factors which Influence Five Year Survival with Special Reference to Blood Vessel Invasion.
Am. Surg. 146 : 417 (1957)

22. Comstock, George W.; Robert H. Vaughan; Georgia Montgomery
Outcoma of Solitary Pulmonary Nodules Discovered in an x-Ray Screening Program.
New England J. Med. 254 : 1018 (1956)

23. Davis, Edgar W.; Sol Katz; J. Winthrop Peabody
Surgical Implications of Solitary Tumors of the Lung.
Am. J. Surg. 89 : 402 (1955)

24. Davis, Edgar W.; J. Winthrop Peabody; Sol Katz
The Solitary Pulmonary Nodule.
J. Thor. Surg. 32 : 728 - 771 (1956)

25. Dorken, Mihad
Gestielte Fibrome und Leiomyome der Lunge
Ztr.Org.Ges. Chir. 143 : 183 (1956)
J. internat. Coll. Surg. 25 : 241 (1956)

26. Editorial
Pulmonary "Coin" Lesions
Radiology 54 : 116 (1950)

27. Effler, Blades, Marks
Surg. 24 : 917 (1948)
zit. bei Trimble, Editorial und O'Keefe.

28. Fränkel, Albert
Krankheitsanfänge bei der Lungentuberkulose Erwachsener.
Dtsch. Med. Wschr. 1931 : 2091

29. French, Col.S.W.; M.H. Pfotenhauer; J. Castagno
Carleton Matewsen
Surgical Implications of Solitary Pulmonary
Coin Lesions.
Am. J. Surg. 92: 3oo (1956)

3o. Gibbon, John H.; John Y.Templeton; Thomas F.Nealton
Factors which Influence the Long Term Survival of
Patients with Cancer of the Lung.
Ann. Surg. 145 : 637 (1957)

31. Gaby, P.
Considérations anatomiques sur les cancers broncho-
pulmonaires.
Lyon chir. 54: 55 (1958); Ztr.Org.ges.Chir. 151:46(1958)

32. Gläser, A.; Kerrinnes, C.
Akute rundherdähnliche Blutungen im Lungenparenchym bei
zahlreich ausgebildeten arterio-venösen Anastomosen.
Thoraxchirurgie 7 : 383 (1959)

33. Good, C.Allen; Hood, Robert T.; McDonald, John R.
Significance of Solitary Mass in the Lung.
Am. J. Roentgenology 7o :543 (1953)

34. Grill, W. und H. Scholtze
Die Behandlung der Rundherde der Lunge und ihre
Ergebnisse.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 292 : 716 (1959)

35. Hartmann,Gerhard
Tuberkulöser Verkalkungsschatten in einem Bronchial-
carcinom.
Thoraxchirurgie 3 : 5o4 (1956)

36. Hasche, Eberhard
Zur Klinik der Hamarto - Chondrome der Lunge.
Thoraxchirurgie 3 : 5o7 (1956)

37. Hauber, Kurt und Ernst Asang
Primäre Dermoidcyste der Lunge.
Thoraxchirurgie 3 : 513 (1956)

38. Higginson, John F.
Diskussion bei French; s.a. J.Am.Med.Ass. April 1955

39. Hillerdal, Olle
Tuberculoma of the Lung.
Acta tbc. scand.,Suppl. 34(1954);Ztr.Org.138 :192(1955)

4o. Hochberg, Lew A.; Bernard Schacter
Benign Tumors of the Bronchus and Lung.
Am.J. Surg. 89 : 425 (1955)

41. Hodgson, Corrin H.
Solitary Circumscribed Pulmonary Lesions.
Am. J. Surg. 89 : 417 (1955)

42. Hoffmann, Th.
Das Lungen - Aspergillom.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 292 :723 (1959)

43. Hornykiewytsch, Th. und W. Lorenz
zit.b. Weicksel; s.a. Strahlentherapie 83 : 441 (195o)

44. Hueck, Otto
Die Problematik der Lobektomie beim peripheren
Bronchial - Carcinom.
Münchn. Med. Wschr. 1958 : 1119

45. Ickert, F. und A. Keutzer
zit. bei Becker und Knothe
Btr. Klin. Tbk. 109 : 241 (1953)

46. Irmer, W. und H. Mohr
Rundherde der Lunge.
Zbl. Chir. 84 : 422 (1959)

47. O'Keefe, Mathew E.; C. Allen Good; John R. McDonald
Calcification in Solitary Nodules of the Lung.
Am. J. Roentgenology 77 : 1023 (1957)

48. Kerley, Peter
The Nature of Round Intrapulmonary Tumors.
Acta radiol. (Stockholm) Suppl. 116 : 256 (1954)
Ztr. Org. Ges. Chir. 139 : 185 (1955)

49. Kerrinnes,E. und Kerrinnes,C.
Zur Diagnostik pulmonaler Rundherde.
Med. Klin. 1953 : 1928-1929 und 1933-1934

50. Kirschner H. und W. Kny
Zur Klinik und Pathologie der Bronchialadenome.
Thoraxchirurgie 2 : 362 (1955)

51. Linder, F.und V. Jagdschian
Rundherde der Lunge.
Lang. Arch. klin. Chir. 292 : 371 (1959)

52. Löhr, Berthold und Erich Soder
Diagnostik und Operationsindikation bei soliden, solitären Rundschatten der Lunge.
Dtsch. Med. Wschr. 78 : 1186 (1953)

53. Madlener, M.
Gutartige Lungen- und Bronchialgeschwülste.
Medizinische 1953 : 991

54. Mannes, P.; Derricks, R; Nicaise, R.
Rundinfiltrat und aktinomykotisches Empyem.
J. franc. Méd. et Chir. thorac. 9 : 142 (1955)
Ztr. Org. Ges. Chir. 141 : 37 (1956)

55. Meyer, Heinz
Beitrag zur Diagnose und Klinik bei gemeinsamen Vorkommen von Lungentbc und Lungenkrebs.
Ärztl. Wschr. 1958 : 337

56. Müller, Adolf
Gleichzeitiges Vorkommen von intrathorakalen Tumoren und Lungentuberkulose.
Ärztl. Wschr. 1958 : 674

57. Nickson, James J., Eugene E. Cliffton, Henry Selby
Carcinoma of the Lung.
Am. J. Roentgenology 77 : 826 (1957)

58. Noehren, Theodore H.
Sarcoma of the Lung.
Am. J. Surg. 89 : 547 (1955)

59. Obiditsch - Mayer, J. und E. Strahberger
Klinik, anatomisches Verhalten und Prognose des Bronchialcarcinoms.
Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 271 : 281 (1952)

60. Olcott, Charles T.
Zelltypen und histologisches Bild beim Lungen-Ca.
Am. J. Path. 31 : 975 (1955)

61. Paulson, Donald C.
Survival Rates Following Resektion for Bronchogenic Carcinoma.
Ann. Surg. 146 : 997 (1957)

62. Ravelli, A.
zit. bei Weicksel
Radiol. Clin. 2o : 173 (1951)

63. Rienhoff, William F.
Diskussion bei Gibbon
Ann. Surg. 145 : 643 (1957)

64. Rigler, Leo G.; Robert E. Heitzman
Planigraphy in the Differential Diagnosis of the Pulmonary Nodule.
Radiology 65 : 692 (1955)

65. Rivkin, Laurence M.; John M. Salyer
Bronchogenic Carcinoma in Men Under 4o Years of Age.
Dis. Chest. 34 : 521 (1958)

66. Rühl, Rudolf
Morphologisch - klinische Untersuchungen zum Problem der Malignitätsunterschiede beim Bronchialcarcinom.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 29o : 6o2 (1959)

67. Salzer, G. und P. Wurnig
Erfahrungen nach 5oo Resektionen wegen Bronchus-Ca.
Bruns' Btr. klin. Chir. 193 : 369 (1956)

68. Salzer, G.
Zur Operabilität des Bronchial - Carcinoms.
Thoraxchirurgie 5 : 177 (1957)

69. Santy, P.; J. Papillon; J.C. Sournia
Le diagnostic angiopneumographique des opacités arrondies du poumon.
J. de Radiol. 34 : 12 (1953)
Ztr. Org. ges. Chir. 132 : 74 (1954)

7o. Schaefer, Jochen
Zur Pathologie, Diagnostik und Therapie der chondromatösen Hamartome der Lunge.
Thoraxchirurgie 3 : 6o (1955/56)

71. Semisch, R.; H.L. Kölling; H.H. Wittig
Seltene Lungenangiographische Befunde beim Bronchial-Ca.
Chirurg 29 : 132 (1958)
Ztr. Org. ges. Chir. 151 : 159 (1958)

72. Springer, Donald W.; Paul E. Geiger; Hiram T.Langston
Rounded Intrathoracic Lesions.
Am. J. Roentgen. 74 : 827 (1955)

73. Siegenthaler, W.
Das Adenocarcinom der Lunge.
Schweiz. Med. Wschr. 1955 : 29
Ztr. Org. ges. Chir. 142 : 15o (1956)

74. Stelzner, F.
Zur Individualpathologie und Individualchirurgie des Mastdarmkrbses.
Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 272 :1o1 (1952)

75. Stelzner, F.
Über die Konstanz des Krebswachstums.
Zentralbl. Chir. 81 :2142 (1956)

76. Stelzner,F. und F. Stürtzbecher
Die Beurteilung von 273 Lungenrundherden unter besonderer Berücksichtigung der Konstanz des Krebswachstums.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 292 : 736 (1959)

77. Straub, H.
Die tuberkulösen Rundherde der Lunge.
Z. klin. Med. 121 : 515 (1932)

78. Trimble, Harold Guyon
Pulmonary "Coin" Lesions. Medical and Pathologic Aspects.
Am. J. Surg. 89 : 4o8 (1955)

79. Tuttle, Wm.M.; Raymond J. Barrett; J.H. Hertzler
The Importance of Surgery in the Management of the Pulmonary Coin Lesion.
Am. J. Surg. 89 : 422 (1955)

8o. Wagenfeld, Michael
Zur Indikationsbegrenzung der operativen Therapie des Bronchialcarcinoms.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 291 : 113 (1959)

81. Walter, J. B. and D.M. Pryce
(Histologie des Bronchialkrebses.)
Thorax (London) 1o : 1o7 (1955)
Ztr.Org. ges. Chir. 142 :241 (1956)

82. Wassner, U. J. und W. Knothe
Analytische Untersuchungen über das Bronchialcarcinom.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 288 : 462 (1958)

83. Weicksel P. und H. Braun
Zur Differentialdiagnose solitärer Rundschatten.
Z. Tuberkulose 1o7 : 227 (1956)

84. Weingärtner, Lothar
Zur Differentialdiagnose und Verlauf von Rundherden.
Monatsschrift für Kinderheilkunde 1o5 : 43 (1957)

85. Wense, Georg
Der isolierte Rundherd in der Lunge.
Thoraxchirurgie 4 : 64 (1956/57)

86. Wildner, Gustav-Paul und Rudolf Huber
Die Klassifikation der Lungen- und Bronchialgeschwülste nach dem Ausbreitungsstadium.
Strahlentherapie 1o5 : 386 (1958)

87. Viereck, H. J.
Das Hamartom der Lunge.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 292 : 728 (1959)

88. Vivas, J. R. und S. F. Crabtree
zit. bei Trimble
Am. Pract. & Digest Treat. 4 : 857 (1953)

Literatur für die mathematisch - statistischen Untersuchungen :

89. Kendall, M.G.
Rank Correlation Methods.
Second edition (1955)
Charles Griffin & Company, London

90. Hemelrijk, J.; Ph. van Elteren
Cursus Toegepaste statistick, Hoofdstuk 8
De toest van Wilcoxon.
Mathematisch Centrum, Rapport S 12o
Amsterdam 1954

91. van der Waerden, B.L.
Mathematische Statistik
Springer Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957

-.-.-

Herrn Prof. Dr. Zukschwerdt bin ich für die Möglichkeit, an seiner Klinik arbeiten zu dürfen, zu großem Dank verpflichtet.

Die Anregung und Überlassung des Themas verdanke ich Herrn Dr. Stürtzbecher.

Herrn Prof. Dr. Stelzner gilt mein besonderer Dank für die freundliche Unterstützung und Anleitung bei der Durchführung der Untersuchungen.

Lebenslauf

Am 25. März 1934 wurde ich als Sohn des Nervenarztes Dr. med. Rudolf Grubel in Lübeck geboren.
Meine Schulzeit bis zur Reifeprüfung am 2.3.54 verbrachte ich ausschließlich in Lübeck.
Das Medizinstudium führte mich zunächst 5 Semester lang nach Marburg/Lahn, wo ich im Sommer 1956 die medizinische Vorprüfung ablegte.
Nach klinischen Semestern in Freiburg und Innsbruck kam ich zum Sommersemester 1958 nach Hamburg und begann neben dem Studium mit den Untersuchungen über die Rundherde.
Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 15.12.59 in Hamburg.

Gerwin Grubel

Druck: Photo Copie GmbH Hamburg 1